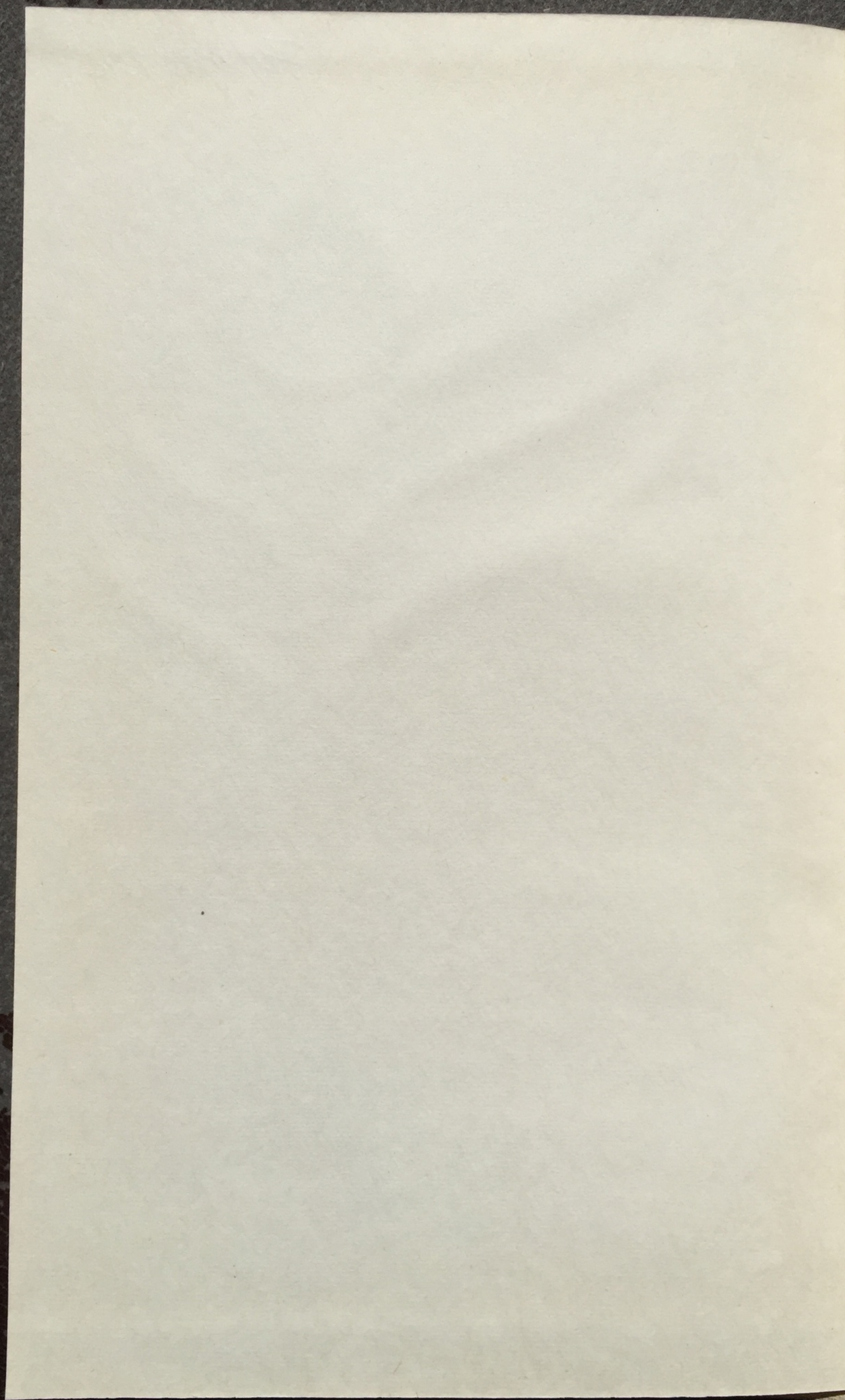


И. В. МАРКОВА, Н. П. ШАБАЛОВ

**Клиническая  
фармакология  
новорожденных**







И. В. МАРКОВА, Н. П. ШАБАЛОВ

Клиническая  
фармакология  
новорожденных



ЛЕНИНГРАД «МЕДИЦИНА»  
Ленинградское отделение 1984



ББК 57.3

М 25

УДК 615.2/.3.038 : 616-053.31 + 616-053.31-085.2/.3

**Маркова И. В., Шабалов Н. П.** Клиническая фармакология новорожденных. — Л.: Медицина, 1984. — 288 с.

Маркова И. В. — заведующая кафедрой фармакологии Ленинградского ордена Трудового Красного Знамени педиатрического медицинского института, д-р мед. наук, профессор; Шабалов Н. П. — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии того же института.

Анатомо-физиологические особенности новорожденных определяют не только своеобразие течения практически всех болезней у детей этого периода, но и специфичность лечебной тактики, фармакотерапии. В монографии рассмотрены как отличительные черты фармакокинетики лекарственных средств у новорожденных, так и отдельных препаратов при наиболее типичных патологических состояниях неонатального периода. В отдельных главах освещено влияние на плод и новорожденного медикаментов, применяемых во время родов, значение выведения лекарств с молоком матери для новорожденных детей. Особое внимание уделено лекарственной терапии при тех заболеваниях, которые наиболее часто развиваются у детей первых недель жизни: асфиксии, поражениях центральной нервной системы, пневмопатиях, гипербилирубинемиях, инфекционных процессах. Помимо фармакокинетики и фармакодинамики отдельных медикаментов, авторы дают рекомендации по вопросам лечебной тактики при различных неонатальных болезнях, выбору лекарственной терапии, профилактике наиболее часто встречающихся лекарственных осложнений.

Монография рассчитана на педиатров, акушеров, фармакологов, студентов старших курсов педиатрических факультетов.

В книге — 36 таблиц, библиография — 320 названий.

Рецензент: зав. кафедрой фармакологии с общей токсикологией ЛСГМИ, засл. деят. науки РСФСР, проф. *Денисенко П. П.*

М  $\frac{4124000000-038}{039(01)-84}$  215-84

© Издательство «Медицина»,  
Москва, 1984 г.

Охрана  
более актуа  
жения детск  
ваемость и л  
мира все ещ  
Советское п  
мость обра  
филактики и  
особенно у  
щее время п  
ничений для

Как в ле  
большую ро  
современных  
могут влиять  
ным оружием  
бенка. Но эт  
менении лек  
ребенку.

Настояща  
чей-педиатро  
бенностями ф  
денных, в то  
ложнениями,  
т. е. с основа

Большое з  
о здоровье м  
Здравоохран  
ние, так как  
вие его норма

Ребенок  
только после  
последствия  
карство може

дителей (не  
нарушить нор  
эмбриона, пл  
гибель эмбри



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Глава 1. Влияние на плод и новорожденного средств, применяемых во время родов . . . . .	6
Глава 2. Значение выведения лекарств с молоком ма- тери для новорожденного ребенка . . . . .	25
Глава 3. Фармакокинетика лекарственных средств у но- ворожденных . . . . .	31
Пути введения лекарственных средств и их вса- сывание у новорожденных . . . . .	31
Распределение лекарственных средств в орга- низме новорожденного ребенка . . . . .	40
Элиминация лекарственных средств . . . . .	43
Глава 4. Лекарственные вещества, применяемые для борьбы с гипоксией и ацидозом . . . . .	52
Глава 5. Лекарственное лечение поражений центральной нервной системы . . . . .	67
Глава 6. Лекарственные средства, применяемые при на- рушениях дыхания у новорожденных . . . . .	83
Глава 7. Лекарственные средства, применяемые при на- рушениях функций сердечно-сосудистой системы . . . . .	102
Глава 8. Лекарственные средства, применяемые при на- рушениях метаболической адаптации к усло- виям внеутробной жизни . . . . .	132
Глава 9. Лекарственные средства, применяемые при ле- чении гипербилирубинемий . . . . .	140
Синтез, кинетика и элиминация билирубина . . . . .	141
Консервативное лечение гипербилирубинемий . . . . .	147
Глава 10. Профилактика и устранение гиповитаминозов. Применение витаминпрепаратов . . . . .	156
Глава 11. Лекарственные средства, применяемые при ле- чении геморрагического синдрома . . . . .	180
Глава 12. Гормональная терапия в неонатальный период . . . . .	194
Глава 13. Противомикробная терапия у новорож- денных . . . . .	201
Глава 14. Лекарственные средства, применяемые для лик- видации лихорадки . . . . .	262
Список литературы . . . . .	268
Указатель препаратов . . . . .	282



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Охрана здоровья новорожденного ребенка — одна из наиболее актуальных задач современной медицины. На фоне снижения детской заболеваемости и летальности вообще заболеваемость и летальность новорожденных детей во многих странах мира все еще остаются высокими. В связи с этим ЦК КПСС, Советское правительство, АМН СССР подчеркивают необходимость обращать особое внимание на разработку методов профилактики и лечения различных заболеваний у новорожденных, особенно у недоношенных детей, учитывая возросший в настоящее время процент недонашивания в связи с уменьшением ограничений для рождения детей у больных женщин.

Как в лечении, так и в профилактике заболеваний у детей большую роль играют лекарственные вещества. Большинство современных лекарств — высокоактивные соединения, которые могут влиять на многие функции организма. Они являются мощным оружием в руках врача в борьбе за жизнь и здоровье ребенка. Но это оружие — обоюдоострое. При неправильном применении лекарств можно принести больше вреда, чем пользы ребенку.

Настоящая монография написана с целью познакомить врачей-педиатров, работающих в отделениях новорожденных, с особенностями фармакодинамики, применения лекарств у новорожденных, в том числе у недоношенных детей, с возможными осложнениями, возникающими при использовании этих лекарств, т. е. с основами клинической фармакологии новорожденных.

Большое значение имеет антенатальная охрана плода, забота о здоровье матери как во время беременности, так и до нее. Здравоохранение в СССР уделяет этому очень большое внимание, так как рождение здорового ребенка — необходимое условие его нормального развития в постнатальном периоде.

Ребенок может стать объектом воздействия лекарства не только после, но еще задолго до рождения. При этом нередко последствия такого воздействия бывают отрицательными. Лекарство может неблагоприятно повлиять на половые клетки родителей (не только матери, но и отца), вызвав в них мутации; нарушить нормальную структуру и функцию плаценты, развитие эмбриона, плода. Итогом такого эффекта могут быть бесплодие, гибель эмбриона, тяжелые повреждения плода, проявляющиеся



в морфологических пороках — тератогенезе, выявляемых либо сразу после рождения, либо в разные периоды постнатальной жизни, когда начинает функционировать та или иная система; могут быть нарушены поведение человека, его психика.

Врачи, работающие в области охраны материнства и детства, должны знать о том, какие лекарства, используемые в современной медицине, могут неблагоприятно повлиять на плод. В данной монографии есть специальные разделы, посвященные последствиям пренатального воздействия лекарств на плод, влиянию на новорожденных средств, применяемых во время родов, выведению лекарств с молоком матери.

Клиническая фармакология — наука, которая на основе изучения фармакокинетики и фармакодинамики лекарств у больного человека, в данном случае у больных новорожденных, дает рекомендации по оптимальному использованию лекарств у детей с соответствующей патологией. Под оптимальным применением лекарств подразумевают правильный выбор препарата при конкретной патологии у детей с разной степенью зрелости, обоснованную рекомендацию доз и режима применения препарата, т. е. путей и частоты его введения, возможности (или невозможности) сочетания его с другими средствами, знание и умение предотвратить осложнения при назначении препарата.

Правильный выбор лекарства осуществляется на основе знания патогенеза заболевания и понимания механизма действия (фармакодинамики) лекарственного вещества. Обоснование дозировки препарата и режима его применения возможно лишь в том случае, если известны скорость и полнота всасывания вещества, его распределение и выведение из организма, т. е. фармакокинетика вещества. Фармакокинетика лекарств в организме новорожденного ребенка, особенно недоношенного, весьма существенно отличается от таковой не только у взрослых, но даже у детей грудного возраста, уже вышедших из периода новорожденности. На протяжении неонатального периода фармакокинетика вещества может меняться день ото дня и к концу месяца у некоторых лекарств она достигает показателей, характерных для взрослых людей, а у других — все еще существенно отличается от взрослого уровня.

Без знания фармакокинетики лекарств их применение может быть или безуспешным, так как вводятся либо слишком малые их дозы, либо слишком редко, или опасным, когда вводятся слишком большие дозы или слишком часто. К сожалению, исследований, посвященных фармакокинетике лекарств в период новорожденности, очень мало. Мало и клинических исследований, в которых объективно оцениваются результаты применения того или иного лекарственного вещества при конкретной патологии у ребенка. Нередко назначают больным детям сразу несколько лекарств (к тому же не всегда целесообразно), что не позволяет оценить значение каждого из них.

В данной  
ний по клинич  
в разных стра  
дений, выполн  
вого Красног  
тута.  
В моногра  
встречается  
делы, напри  
ваются. Учите  
мендации по  
нического опы  
их фармакоки  
Мы понима  
клинической ф  
статки, но соз  
все-таки его сд  
Если книга  
ных терапевти  
дентов вызовет  
гии, к пониман  
то мы будем сч  
Любые кри  
приняты автор



В данной монографии представлены результаты исследований по клинической фармакологии новорожденных, проведенных в разных странах мира, а также результаты собственных наблюдений, выполненных в клиниках Ленинградского ордена Трудового Красного Знамени педиатрического медицинского института.

В монографии обсуждено лечение заболеваний, с которыми встречается неонатолог общего профиля. Специальные же разделы, например вопросы анестезиологии, здесь не рассматриваются. Учитывая задачи книги, в ряде глав приводятся рекомендации по применению тех или иных средств, исходя из клинического опыта, несмотря на отсутствие пока исследований по их фармакокинетике у новорожденных.

Мы понимаем, что наш первый шаг суммарного освещения клинической фармакологии новорожденных может иметь недостатки, но сознание того, что этот шаг необходим, позволило все-таки его сделать.

Если книга поможет врачу-неонатологу в решении конкретных терапевтических задач, а у молодых исследователей и студентов вызовет интерес к неонатальной клинической фармакологии, к пониманию ее значения и роли в современной медицине, то мы будем считать свою задачу выполненной.

Любые критические замечания, советы и пожелания будут приняты авторами с благодарностью.



## ВЛИЯНИЕ НА ПЛОД И НОВОРОЖДЕННОГО СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ВО ВРЕМЯ РОДОВ

По статистическим данным [Hill R., 1978], в период родов 32 % детей получают через материнский организм больше 6 лекарств. Одну треть из них назначают в связи с осложнениями, возникающими из-за приема других лекарственных средств матерью в период беременности или родов. Если ребенок находится на естественном вскармливании, то он может получить с молоком еще и лекарственные вещества, назначаемые матери после родов.

Использованию лекарств в акушерстве посвящено большое число монографий (например, Langanke D., Warm R., 1980, и др.), обзоров [Datta S., Alper M., 1980, и др.] и отдельных статей. В данной главе не будет обсуждаться необходимость применения тех или иных фармакологических средств при родовспоможении; речь пойдет только о неблагоприятном влиянии введенных матери лекарственных средств на плод и новорожденного, о их фармакокинетике в системе мать — плод. Если лекарство не вызывает нежелательного влияния на плод и новорожденного, то оно лишь упоминается среди применяемых средств.

Лекарственные вещества, введенные роженице, проникают к плоду достаточно быстро, если они растворимы в липоидах и их относительная молекулярная масса невелика. Обнаружены и процессы активного транспорта через плаценту отдельных веществ, преимущественно свойственных организму или похожих на них [Whitsett J., 1980]. Поступление лекарств к плоду зависит от интенсивности маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, которая может меняться в зависимости от изменения гемодинамики у матери и плода, от сокращения или расслабления матки (введенное в момент сокращения матки вещество меньше попадает к плоду), от морфологических особенностей и функционального состояния плаценты, от уровня альбуминов и альфа-1-кислого протеина, связывающих лекарства в плазме крови матери и плода, и других факторов [Green Th. et al., 1979; Szeto H., 1982]. Само введение лекарства может изменить гемодинамику у роженицы и этим менять кинетику других веществ и у матери, и у плода.

**Обезболивающие средства.** *Наркотические анальгетики.* Из наркотических анальгетиков акушеры в СССР преимуществен-



но используют промедол, а за рубежом — похожий по структуре и фармакокинетике — петидин (меперидин). Помимо анальгетического, эти препараты обладают спазмолитическим действием, способствуя раскрытию шейки матки. Оба легко проникают через плаценту. Через 2 мин после внутривенного и несколько позднее после внутримышечного введения петидина в крови пуповины возникает концентрация, примерно равная таковой в плазме крови матери, но могут быть существенные колебания у отдельных плодов. Поэтому отношение концентрации петидина в плазме крови плода и концентрации его в плазме крови матери варьирует от 0,7 до 2,0. Чем больше времени прошло от момента введения препарата, тем выше его концентрация в крови новорожденного. Максимальная концентрация петидина и его токсического метаболита норметидина в плазме крови новорожденного отмечена через 2—3 ч после введения его матери. Полупериод выведения петидина из организма новорожденного равен  $22,7 \pm 3,2$  ч [Nation R., 1980], а у его матери —  $2,53 \pm 0,6$  ч [Kühnert B. et al., 1980].

Промедол и петидин обычно безопасны и для матери, и для ребенка. Однако при неблагоприятном стечении обстоятельств (патология беременности, недоношенность, асфиксия в родах, назначение других лекарственных средств) названные препараты все же могут вызвать угнетение дыхания у новорожденного. Поэтому для устранения названного осложнения всегда наготове надо иметь антагонист наркотических анальгетиков — налорфин. Введение его в дозе 0,1—0,25 мг (т. е. 0,2—0,5 мл 0,05 % раствора) в вену пуповины в течение нескольких минут восстанавливает нормальное дыхание.

Помимо промедола, применяют и другие анальгетики, например дипидолор, выпускаемый фирмой «Гедеон Рихтер». Его фармакокинетика у роженицы, плода и новорожденного пока не обследована, но отмечен хороший анальгетический эффект у роженицы, особенно в сочетании с диазепамом, дипразином и галидором [Абрамченко В. В. и др., 1981], и отсутствие неблагоприятного влияния на плод и новорожденного. Здесь уместно отметить работу Б. С. Гришина (1982), который показал, что именно в комбинации с дипразином и диазепамом дипидолор вызывает особенно четкий анальгетический эффект.

Используют также пентазоцин (лексир), но этот препарат, введенный роженице в анальгетических дозах, вызывает у некоторых новорожденных нарушения дыхания и адаптации сердечно-сосудистой системы к внеутробным условиям жизни [Такач Д. и др., 1981]. Используют и фентанил [Методические указания..., 1977], но он способен угнетать дыхание матери.

Следует отметить, что фенотиазины (аминазин и др.), бензодиазепины (диазепам — седуксен, хлордиазепоксид — элениум) усиливают угнетающее влияние наркотических анальгетиков на дыхание новорожденного [Hüller H. et al., 1980]



Если женщина во время беременности принимала наркотические анальгетики (морфин, кодеин, пентазоцин и др.), то у ее плода развивается зависимость от соответствующего препарата (наркомания), и после рождения у ребенка может развиться абстиненция. Она проявляется в учащении дыхания, иногда до 60 и больше в минуту; в результате снижается парциальное давление углекислоты в крови (гипокапния) и развиваются алкалоз, укорочение сна после еды (до 1—2 ч), усиление рефлекса Моро, тремор разной степени, судороги, регургитация, рвота, обильная потливость (очень характерный симптом), чихание, заложенность носа и пр.

В зависимости от тяжести абстиненции последствия ее могут быть разные, включая гибель новорожденного. Для оказания ему помощи применяют либо опионо-бензойную настойку (парегорик) в суточной дозе 0,8—2 мл, разделенной на 6 приемов через рот, либо фенobarбитал в суточной дозе 8—15 мг/кг, разделенной на 3 приема через рот или внутримышечно. Величина дозы и длительность назначения зависят от интенсивности и длительности явлений абстиненции. Обычно достаточно 1—3 дней [Finnegan L. et al., 1975]. Некоторые авторы предпочитают обычную 10 % настойку опия, разведенную в 25 раз водой, а не парегорик, так как в нем содержится бензойная кислота, вытесняющая билирубин из связи с альбуминами плазмы крови.

**Местные анестетики.** Акушеры преимущественно используют ксикаин (лидокаин) или тримекаин для получения спинальной, перидуральной анестезии или парацервикального блока, иногда — новокаин.

Наиболее легко в кровь матери, а затем и к плоду местные анестетики попадают при введении их в парацервикальную область. При перидуральной и спинальной анестезии названные вещества меньше попадают в кровь матери и плода, но спинальная анестезия нередко (в 60 %) сопровождается гипотензией у матери, что неблагоприятно влияет на состояние плода.

При парацервикальном блоке максимальная концентрация ксикаина в крови матери возникает через 5—30 мин, а в крови плода, взятой из сосудов кожи головы, — через 6—20 мин после инъекции препарата. В вене пуповины ксикаин обнаруживается в концентрации, составляющей 50 %, а в артерии пуповины — 60 % от концентрации в плазме крови матери. При повторном эпидуральном введении ксикаина происходит его кумуляция как в организме матери, так и плода (кумулирует и метаболит ксикаина). Введение адреналина позволяет снизить дозу ксикаина и этим уменьшить его концентрацию в крови матери и плода. Полупериод распада ксикаина у новорожденного равен 3,16 ч, а у матери — 1,8 ч [Thomas J. et al., 1976].

Обнаружено, что и ксикаин, и новокаин способны вызывать сужение сосудов беременной матки. Чем выше их концентрация в крови женщины, тем выраженнее этот эффект. В результате



может нарушиться фето-плацентарный кровоток и развиваться гипоксия плода [Bassell G. M., Marx G. F., 1980]. К тому же местные анестетики обладают способностью блокировать симпатические ганглии и этим снижать артериальное давление. Нельзя допускать понижение его у матери ниже 13,3 кПа (100 мм рт. ст.), иначе плод может оказаться в условиях гипоксии, которая способствует развитию у него токсических эффектов ксикаина (и тримекаина). Это объясняется повышением ионизации молекул названных веществ, их ионы меньше связываются с белками плазмы крови плода, что облегчает их поступление в его ткани. К тому же при гипоксии в тканях интенсивно образуется молочная кислота, и они становятся более кислыми по сравнению с плазмой, что тоже облегчает поступление и задержку в них ксикаина [Nation R., 1980].

Поскольку наиболее интенсивно ксикаин всасывается из парацервикальной области, то именно при этом способе введения наиболее часто (примерно в 30 % случаев) нарушается деятельность сердца у плода, что проявляется в брадикардии. Она обычно кратковременна, отмечается в момент наивысшей концентрации лидокаина в крови матери, но может отрицательно сказаться на гемодинамике плода и способствовать развитию у него гипоксии и ацидоза. Брадикардия связана со снижением максимальной скорости развития напряжения, удлинением атриовентрикулярной проводимости [Neumann M. et al., 1975] и сопровождается снижением силы сокращений миокарда.

При нефропатии беременных концентрация тримекаина в плазме крови новорожденных оказывается выше обычной. Чем тяжелее токсикоз у матери, тем выше концентрация анестетика у ребенка и тем дольше он обнаруживается в его организме [Антонова Л. И. и др., 1980], что может проявиться в синдроме возбуждения, являющегося следствием стимуляции ЦНС токсическими концентрациями названных веществ [Neumann M. et al., 1975].

Некоторые авторы отмечают у новорожденных, матерям которых парацервикально вводили местные анестетики, нарушения дыхания, вздрагивания, повышенную возбудимость, непрерывный крик, судороги, даже опистотонус, последующее угнетение, апноэ, брадикардию, сменяющуюся тахикардией, метаболический ацидоз [Hillman L. et al., 1979].

*Неингаляционные и ингаляционные средства общей анестезии.* Все они легко проходят через плаценту, поэтому большое значение имеет выбор дозы вещества и интервала между его введением и завершением родоразрешения (естественным путем или кесаревым сечением).

Тиопентал в дозе 4—7 мг/кг массы тела роженицы обычно безопасен для плода, в более высокой дозе может вызвать угнетение его ЦНС. Препарат через 45 с попадает в кровь плода; в вене и особенно в артерии пуповины его концентрация



обычно меньше, чем в венозной крови матери. Это является следствием быстрого снижения его уровня в крови матери, неравномерного распределения в межворсинчатом пространстве, экстрагирования его печенью плода и разведением в фетальной циркуляции [Datta S., Alper M., 1980]. Если плод удален (кесаревым сечением) не позднее, чем через 10 мин после введения тиопентала, то угнетения дыхания и других выраженных явлений торможения ЦНС у новорожденных обычно не отмечают. При более длительном промежутке времени между введением названной дозы препарата и извлечением плода новорожденный может находиться в состоянии угнетения разной степени, которое продолжается до 48 ч. Для устранения этого угнетения можно использовать этимизол (в дозе 1 мг/кг в вену пуповины в виде 0,3 % раствора, 0,33 мл/кг) или аналептическую смесь, предложенную проф. А. Н. Кудриным (в 1 мл ее содержится: 0,01 кофеина; 0,01 коразола и по 0,00005 стрихнина и пикротоксина). Вводят ее в вену пуповины по 0,5—1 мл.

**Пропанидид** (эпонтол, сомбревин). В крови плода пропанидид обнаруживают достаточно быстро, минуты через 4 после введения его матери. Он может ослабить сокращения сердца у матери (так как снижает реакцию миокарда на катехоламины) и этим привести у нее к временной гипотензии и к ацидозу у плода.

**Кетамин** (кеталар) в дозе 1 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на плод и новорожденного. В больших дозах (3 мг/кг), которые использовали раньше, он вызывал выраженную депрессию новорожденного. Кетамин очень быстро проходит через плаценту, уже через 97—125 с его концентрация в плазме крови плода больше, чем в плазме крови матери [Datta S., Alper M., 1980]. После внутривенного введения суммарной дозы 75—100 мг отмечают увеличение интенсивности 2—3 последующих сокращений матки [Bassell G., Marx G., 1980]. Пока его мало применяют.

**Натрия оксибутират** — гамма-оксимасляная кислота (ГОМК). ГОМК используют обычно (после предварительного введения промедола и димедрола) для базисного наркоза, а также для лечения слабости изгоняющих сил и дискоординации родовой деятельности [Манелис Э. С., 1980]. Вводят ее внутривенно в зависимости от цели и состояния женщины в дозе 50—100 мг/кг. Если роды наступили до 46 ч после введения препарата, то в первые часы после рождения в крови ребенка обнаруживают концентрацию, составляющую 70—80 % от уровня вещества в крови матери. При кесаревом сечении концентрация в крови ребенка выше, чем при естественных родах (поскольку нет сокращения матки, которое уменьшает фето-плацентарный кровоток и поступление веществ к плоду). Если нет сопутствующей акушерской патологии, то состояние новорожденного в первые минуты после рождения обычно хорошее, оцениваемое по



шкале Апгар в 7—8 баллов, без наркотического угнетения. В последующие часы концентрация ГОМК в крови и матери, и ребенка быстро снижается. Все же Э. С. Манелис (1980) отмечает, что ГОМК лучше вводить не позднее, чем за 2 ч до завершения родов.

Преион (виадрил) обычно не нарушает состояния плода и новорожденного. Вводят его внутривенно в дозе 10—20 мг/кг. К сожалению, он может привести к тромбированию вен на месте введения.

Из ингаляционных средств общей анестезии чаще используют азота закись. Она быстро проходит через плаценту. Через 2—19 мин концентрация ее в крови вены пуповины составляет 80 %, при более длительном вдыхании — 90 % от уровня в крови матери. Длительное вдыхание закиси азота иногда сопровождается рождением ребенка с меньшими показателями по шкале Апгар, что рассматривают как следствие повышенного освобождения катехоламинов закисью азота в организме матери и сужением сосудов матки [Datta S., Alper M., 1980].

Применяют и другие ингаляционные средства для наркоза: трихлорэтилен (трилен, наркоген), метоксифлуран (пентран), фторотан (галотан). Отмечают, что трихлорэтилен и метоксифлуран не оказывают неблагоприятного влияния на сократительную активность матки, состояние доношенного плода и новорожденного, но у каждого из них есть свои противопоказания для определенных групп беременных. При преждевременных родах эти вещества применять не рекомендуют, так как они все-таки могут вызвать угнетение ЦНС плода и новорожденного. Фторотан нарушает функцию сердечно-сосудистой системы матери, подавляет сокращения матки, снижая ее реакцию на окситоцин. Он же угнетает ЦНС плода и новорожденного, степень угнетения пропорциональна длительности его вдыхания матерью [Datta S., Alper M., 1980].

**Премедикационные средства, применяемые для потенцирования эффектов анальгетиков, анестетиков и противосудорожных средств.** Дроперидол. Его используют как перед естественными родами (примерно за 30 мин), так и перед операцией кесарева сечения. Назначают его в дозе 0,1—0,15 мг/кг. В крови роженицы от этих доз возникает концентрация значительно меньше тех, что ослабляют сокращения миометрия. При естественных родах в крови новорожденного препарат практически не обнаруживается; при кесаревом же сечении, завершающемся через 30—35 мин после введения препарата, концентрация дроперидола в крови матери равна  $3 \cdot 10^{-6}$  —  $6 \cdot 10^{-6}$  мг/мл, а в крови новорожденного  $5 \cdot 10^{-7}$  —  $8 \cdot 10^{-7}$  мг/мл. Эти концентрации в крови новорожденного в 200—400 раз меньше тех, что обнаруживают при введении обычной терапевтической дозы (0,5 мг/кг), и не вызывают угнетения ребенка [Жданов Г. Г., Пономарев Г. М., 1980].



Дипразин (пипольфен) обладает спазмолитическим, противорвотным, слабым анальгетическим действием и усиливает эффективность наркотических анальгетиков. Он не угнетает дыхание матери. При кратковременном (только в родах) назначении не нарушает состояние плода и новорожденного.

**Успокаивающие и противосудорожные средства.** Эти средства назначают при нефропатии беременных для устранения повышенной возбудимости, профилактики или устранения судорог, снижения повышенного артериального давления у женщины.

**Бензодиазепины.** Обычно вводят диазепам (седуксен) одномоментно внутривенно в дозе 10 мг за 10 ч до родов. Можно вводить и через рот, и внутримышечно. При пероральном приеме концентрация препарата в крови выше, чем после внутримышечного введения.

Успокаивающий и противосудорожный эффекты диазепама у женщины длятся обычно долго, так как полупериод элиминации его равен  $65 \pm 29$  ч — несколько больше, чем у небеременных. В крови плода наивысшая концентрация создается через 5 мин после внутривенного введения. Если препарат введен в момент сокращения матки, то он в меньшей степени попадает к плоду, и в его плазме крови концентрация диазепама оказывается меньше в течение 1—2 сут по сравнению с введением препарата в момент расслабления матки.

В крови пуповины новорожденного концентрация диазепама равна его концентрации в венозной крови матери, а может быть и несколько выше. Отмечено, что использование в родах диазепама увеличивает частоту акушерских оперативных вмешательств и возникновения апноэ у новорожденных. У них нередко отмечают гипотонию, гипотермию, иногда признаки неврологического угнетения. Особо следует отметить угнетение дыхания, приводящее к накоплению углекислоты и к дыхательному ацидозу. После длительного назначения диазепама матери дыхательный ацидоз у ребенка может перейти в метаболический [Hüller H. et al., 1980]. Угнетенное состояние новорожденного иногда продолжается несколько дней. Оно связано с достаточно высоким уровнем в крови ребенка как самого диазепама, так и его активного метаболита N-дезметилдиазепама. Полупериод полной элиминации диазепама у новорожденного равен  $31 \pm 2,2$  ч [Nation R., 1980]. В крови ребенка его обнаруживают на протяжении 34 дней. Длительный прием беременными женщинами диазепама через рот создает в их крови (а следовательно, и в крови плодов) более высокую его концентрацию, чем после однократного внутривенного введения. Это может отрицательно сказаться на состоянии новорожденного. У него могут быть явления «лишения» в виде тремора, возникающего через  $2\frac{1}{2}$ —6 ч после рождения и сохраняющегося в течение 16 дней. Для устранения этого тремора назначают фенobarбитал [Hill B., 1978]. Явления «лишения» могут возникнуть даже в том случае, когда беремен-

ная, длите  
крашает ег  
Барбиту  
внутримыш  
40 мин — 3  
обычно об  
период пре  
а у матери  
Фенобар  
вышенного  
внутриутро  
статочности  
ежедневном  
в плазме к  
этой конце  
плода суще  
Фенобарби  
Элиминаци  
чем у ма  
 $111 \pm 34$  ч  
битал боль  
полупериод  
1980]. Зам  
отмечают,  
женщинам  
рагий и яв  
жения акти  
чени матер  
у плода пад  
крови. Гем  
ной клетки  
викасол —  
ние режим  
по 100 мг  
метили сн  
новорожде  
Явлени  
ния. Они  
повышенно  
ния могут  
торого фе  
et al., 1978  
ратов, сим  
6 мес [H  
к срыгива  
шенной в  
потливост  
у беремен



ная, длительно (например, 2 мес) получавшая диазепам, прекращает его употребление перед родами.

**Барбитураты.** Женщинам с умеренной гипертензией иногда внутримышечно вводят барбамил в дозе 200 мг, обычно за 40 мин — 3½ ч до родов. В крови матери и новорожденного обычно обнаруживают одинаковые его концентрации, но период пребывания вещества в крови ребенка равен  $39 \pm 4,9$  ч, а у матери —  $15,8 \pm 1,7$  ч.

**Фенобарбитал** назначают женщинам для снижения повышенного артериального давления, а также для профилактики внутриутробной гипоксии плода (у женщин с сердечной недостаточностью) и гипербилирубинемии у новорожденного. При ежедневном введении 2 раза по 50 мг постоянная концентрация в плазме крови матери устанавливается через 5—6 сут. Между этой концентрацией и уровнем фенобарбитала в плазме крови плода существует прямая зависимость [Boreus L. et al., 1978]. Фенобарбитал постепенно проникает через плаценту к плоду. Элиминация его у новорожденного осуществляется медленнее, чем у матери: полупериод выведения соответственно равен  $111 \pm 34$  ч и  $79 \pm 23$  ч. При наличии токсикоза у матери фенобарбитал больше попадает к плоду, и у отдельных новорожденных полупериод выведения может быть равен 404 ч [Nation R., 1980]. Заметного угнетения ЦНС новорожденного при этом не отмечают, но длительное введение фенобарбитала беременным женщинам может привести к развитию у новорожденных геморагий и явлений «лишения». Геморрагии возникают из-за снижения активности витамина К, скорее инактивирующегося в печени матери, и меньшего поступления его к плоду. В результате у плода падает активность II, VII, IX и X факторов свертывания крови. Геморрагии могут быть внутричерепными, в органы грудной клетки и брюшной полости. Для их предупреждения вводят викасол — водорастворимый аналог витамина К. Имеет значение режим применения фенобарбитала. Так, при назначении его по 100 мг в день несколько недель T. Valaes и соавт. (1980) отметили снижение агрегации тромбоцитов у некоторых из 1522 новорожденных и только у 2 — геморрагии.

Явления «лишения» возникают в первые часы после рождения. Они проявляются в виде тремора, пронзительного крика, повышенной возбудимости, гиперфазии, гиперакузии. Эти явления могут продолжаться 10—14 дней, т. е. время, в течение которого фенобарбитал остается в организме ребенка [Boreus L. et al., 1975]. У некоторых детей, даже при назначении барбитуратов, симптомы «лишения» могут сохраняться в течение 4—6 мес [Hill R., 1978]. У детей при этом отмечают склонность к срыгиванию, повышенный аппетит, бессонницу, эпизоды повышенной возбудимости, особенно при звуковых раздражениях, потливость. Е. С. Филиппов (1980), применявший фенобарбитал у беременных (см. гл. 9) для профилактики тяжелых форм гемо-



литической болезни новорожденных (ГБН), ни у одного из 77 новорожденных не наблюдал синдрома отмены.

**Вещества, влияющие на интенсивность сокращений матки.**  
*Вещества, усиливающие сокращение матки.* Окситоцин вводят роженицам преимущественно внутривенно капельно, чтобы учесть индивидуальную чувствительность матки и избежать повышения ее тонуса и возникновения длительных сокращений. Обычная его доза — 5—30 мЕД в минуту.

Если окситоцин не вызвал повышения тонуса и чрезмерно длительных сокращений матки, то нарушений в состоянии новорожденных не отмечают. Если же названные изменения в ее активности были, то в последующие дни у ребенка обнаруживают повышение уровня билирубина в плазме крови. Если одновременно с окситоцином роженицы получают мочегонные и внутривенные вливания жидкости, то у детей могут развиваться судороги и нарушиться адаптация к внеутробной жизни [Hill R., 1978].

**Питуитрин, маммофизин.** Оба препарата содержат, помимо окситоцина, вазопрессин, способный повысить тонус сосудов. Особенно чувствительны к нему коронарные сосуды. У женщин с токсикозом беременных обнаруживают недостаточность вазопрессиназы. Поэтому при повторном введении названных препаратов может произойти кумуляция вазопрессина и нарушение коронарного кровотока. В результате у роженицы ослабевают работа сердца, падает артериальное давление, нарушается фето-плацентарный кровоток, развивается внутриутробная гипоксия и даже гибель плода. Следует учесть, к тому же, что питуитрин вызывает ограничение диуреза и задержку жидкости. Поэтому питуитрин и маммофизин абсолютно противопоказаны беременным женщинам с поздним токсикозом.

**Простагландины.** Для вызывания или стимуляции сократительной деятельности матки используют простагландины (ПГ):  $F_{2\alpha}$  (энзапрост Ф) и  $E_2$ . ПГ  $F_{2\alpha}$  вводят внутривенно капельно с начальной скоростью 50 мкг/мин, с постепенным ее увеличением до 75—100 мкг/мин. Длительность вливания — 3—5 ч. ПГ  $E_2$  назначают в виде трансбуккальных таблеток.

ПГ вызывают ряд осложнений: при назначении через рот — тошноту и рвоту, после длительного внутривенного вливания могут быть раздражение вен и тромбофлебиты [Кипиани Р. Е., 1978].

Имеется много противопоказаний к применению ПГ: органические заболевания сердца, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, гастриты, бронхиальная астма, сахарный диабет, глаукома, эпилепсия и пр. На плод и ребенка ПГ отрицательно не влияют, по шкале Апгар в первые 1—5 мин его состояние оценивают в пределах 8—10 баллов [Hüller H., 1980].

Другие препараты, стимулирующие сокращения матки, применяют все реже.



Прозерин и карбахолин обычно не вызывают нарушений в состоянии плода и новорожденного, если матери предварительно вводили атропин или скополамин, предупреждающие развитие у нее брадикардии, гипотензии, сужения просвета бронхов и пр.

Ганглиоблокаторы (пахикарпин, пентамин, ганглерон). Эти препараты хороши тем, что не только усиливают сокращения матки, но и снижают чрезмерно повышенное артериальное давление у женщин с поздним токсикозом, улучшая этим их состояние и ограничивая затем кровопотерю в родах. Они сравнительно мало проникают к плоду (пахикарпин больше), но описаны случаи вздутия живота, ileus, возникшего из-за атонии кишечника, и даже смерть детей [Hill R., 1978].

Вещества, ослабляющие чрезмерные и неkoordinированные сокращения матки. Магния сульфат. Его назначают не только для ослабления (или прекращения) маточных сокращений, но и для снижения повышенного артериального давления у женщин с нефропатией. Вводят его обычно внутримышечно по 5—10—20 мл 25 % раствора однократно или повторно, в зависимости от цели терапии. При недостаточности выделительной функции почек может произойти кумуляция препарата. Если ребенок родится вскоре после введения максимальной дозы препарата, то у него может быть угнетение ЦНС, проявляющееся нарушением дыхания, мышечной слабостью, плохим сосанием. Поскольку магний медленно выводится почками новорожденных, то нормализация его уровня в крови происходит лишь к концу первой недели жизни. Обычные же дозы магния сульфата для плода и новорожденного неопасны (Hüller H., 1980), но недоношенные дети и дети, родившиеся в асфиксии, переносят гипермагниемия плохо [Dangman R., Rosen P., 1977].

$\beta$ -Адреномиметические средства начали с использования орципреналина (алупента), активирующего и  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы, хотя и с некоторым преимущественным воздействием на  $\beta_2$ -рецепторы, возбуждение которых вызывает подавление сократительной деятельности беременной матки. Однако этот препарат в связи со стимуляцией  $\beta_1$ -рецепторов вызывал выраженную тахикардию у матери и плода.

За последнее время стали применять адреномиметики, более избирательно влияющие на  $\beta_2$ -рецепторы: салбутамол, тербуталин, ритодрин, фенотерол (беротек), партусистен. Они в значительно меньшей степени влияют на работу сердца.

Салбутамол вводят внутривенно капельно в дозе 6,25—12,5 мкг/мин (в зависимости от числа сокращений сердца в минуту у матери); тербуталин — 2,5—5 мкг/мин. Длительность вливаний зависит от чувствительности матки и может колебаться от 2 до 24 ч [Gunnar R., 1979]. Вливание ритодрина начинают



со 100 мкг в 1 мин, увеличивая дозу на 50 мкг каждые 10 мин до прекращения сокращений матки [Spellacy W. et al., 1979].

Фенотерол (беротек) вводят внутривенно капельно, со скоростью 1—4 мкг/мин. После прекращения маточных сокращений переходят на прием препарата через рот по 5 мг 4 раза в день до 36 нед беременности.

Все названные вещества устраняют сначала тонические сокращения матки, затем уменьшают амплитуду и длительность фазных сокращений, снижают базисный тонус матки. Одновременно увеличивается маточно-плацентарный кровоток, что связано и с влиянием на гемодинамику у матери, и с релаксацией матки, и с улучшением «текучести» крови.

К сожалению, адреномиметические средства вызывают ряд нежелательных эффектов как у матери, так и у плода и новорожденного.

Даже препараты, преимущественно стимулирующие  $\beta_2$ -адренорецепторы, могут вызвать тахикардию, некоторую гипотонию и тахикардию у матери, что неблагоприятно влияет на состояние плода. Эти препараты, повышающие активность  $\text{Ca}^{++}$ , нельзя сочетать с солями кальция или вводить на фоне лечения глюкокортикоидами или витамином D (усиливающими активность кальция). Их хорошо сочетать с антагонистами кальция — верапамилом (изоптином), чтобы уменьшить нежелательное в данном случае активирование функции кальция в миокарде.

$\beta$ -Адреномиметические средства активируют процессы гликогенолиза и гликонеогенеза в печени матери и плода. Это приводит вначале к гипергликемии, увеличению уровня лактата и пирувата в крови, которые повышают секрецию инсулина. В результате затем может развиваться гипогликемия, особенно у недоношенных плодов или у детей с врожденной гипотрофией, так как у них резко истощаются запасы гликогена. Сказанное свидетельствует о необходимости контроля за уровнем сахара в крови новорожденных и введения им глюкозы, иногда в течение нескольких дней. Если введение  $\beta$ -адреномиметика было прекращено за 5 и более дней до родов, то гипогликемия проходит скорее. У новорожденных от матерей, получавших  $\beta$ -миметики для подавления преждевременных родов, чаще встречаются гипокальциемия, гипогликемия, илеус, гипотензия и неонатальная смерть, чем в контрольной группе.

$\beta$ -Миметические средства стимулируют липолиз и увеличивают уровень свободных жирных кислот в крови, что может способствовать развитию ацидоза и у матери, и у плода. Названные препараты снижают уровень калия и в плазме крови, и в тканях. В миокарде матери при этом обнаруживают явления микронекрозов. Поэтому во время введения  $\beta$ -адреномиметических средств необходимо контролировать уровень калия в плазме крови и восполнять его недостаток.

$\beta$ -Адрено  
с патологией  
га, с глауко  
ми печени, с  
Партусис  
нов А. Н., 1  
ременных с  
Для этой ц  
щих 5 мг пр  
кают норма  
го отрицате  
Этанол  
давления пр  
жает секрет  
гладких мы  
давлению п  
чаев (от пл  
ние этанола  
даже рвоту  
противорво  
ние частоты  
ского, так и  
однако, отм  
сосудистой  
Эйфории об  
никает чере  
ного введен  
сосудов кож  
одинаковой.  
ведении под  
6—8 ч после  
центрация м  
зывается м  
У такого но  
денцию к м  
ребенок род  
не выявляю  
новорожден  
синдром ды  
(табл. 1) у  
с низкой ма  
Индом  
матки, так  
стимулирую  
дением пре  
способств  
Niebyl J. e



β-Адреномиметические средства противопоказаны женщинам с патологией сердца, тахикардиями, гипертензией малого круга, с глаукомой, феохромоцитомой, гипертиреозом, заболеваниями печени, сахарным диабетом [Hüller H., 1980].

Партусистен начали применять [Горовенко В. Н., Иванов А. Н., 1981] для создания «физиологического отдыха» у беременных с затянувшимся подготовительным периодом к родам. Для этой цели партусистен назначают в виде свечей, содержащих 5 мг препарата, 1—4 раза в сутки. После «отдыха» возникают нормальные сокращения матки. На плод и новорожденного отрицательного влияния пока не отмечено.

**Этанол.** В ряде стран этанол широко применяют для подавления преждевременно начавшихся родов, так как он снижает секрецию окситоцина задней долей гипофиза, реакцию гладких мышц матки на ионы кальция и др., что приводит к подавлению преждевременных сокращений примерно в 60 % случаев (от плацебо — в 16 %) [Fuchs A., Fuchs F., 1981]. Введение этанола может вызвать у матери головную боль, тошноту, даже рвоту (поэтому перед его вливанием рекомендуют вводить противорвотные средства, например церукал), а также увеличение частоты сердечных сокращений и снижение как систолического, так и диастолического артериального давления. Следует, однако, отметить, что названные изменения в функции сердечно-сосудистой системы выражены меньше, чем от салбутамола. Эйфории обычно не отмечают. Этанол сравнительно легко проникает через плаценту, но лишь через 60 мин после внутривенного введения матери его концентрация в крови, взятой из сосудов кожи головы ребенка и из крови матери, становится одинаковой. Равновесие сохраняется долго, особенно при проведении поддерживающей терапии. Если ребенок рождается через 6—8 ч после прекращения введения этанола, то в его крови концентрация может быть даже выше, чем у матери, так как сказывается медленная элиминация препарата [Nation B., 1980]. У такого новорожденного можно отметить общее угнетение, тенденцию к мышечной слабости, иногда угнетение дыхания. Если ребенок рождается позднее, то особых изменений в его состоянии не выявляют. Однако при последующей оценке течения периода новорожденности обнаружено, что у таких детей чаще возникает синдром дыхательных расстройств и более высока летальность (табл. 1) у детей разных весовых групп, но особенно у детей с низкой массой тела.

**Индометацин** подавляет преждевременные сокращения матки, так как способен ингибировать синтез простагландинов, стимулирующих ее активность, и продукцию прогестерона. Введением препарата можно задержать роды на 3—70 дней, т. е. способствовать донашиванию беременности [Atad J. et al., 1980; Niebyl J. et al., 1980].



Таблица 1

Сопоставление частоты синдрома дыхательных расстройств (СДР) и летальности у новорожденных от матерей, получавших и не получавших этанол для подавления преждевременных родов  
[Fuchs A., Fuchs F., 1981]

Масса тела при рождении	СДР*		СДР**		Летальность	
	Этанол	Контроль	Этанол	Контроль	Этанол	Контроль
500,0—2000,0	25/41— 61 %	18/41— 44 %	13/17— 76 %	4/17— 23 %	13/41— 32 %	7/41— 17 %
2001,0—3000,0	8/124— 6,4 %	2/124— 1,6 %	2/14— 14 %	0/14— 0 %	1/124— 0,8 %	0/124— 0 %

\* Наблюдение за детьми, родившимися через 12 ч и больше после прекращения вливания этанола.

\*\* Наблюдение за детьми, родившимися в течение 0—12 ч после прекращения вливания этанола.

Примечание. В числителе — число больных или умерших; в знаменателе — число наблюдений.

О влиянии индометацина на плод и новорожденного существуют противоречивые сведения. Известно, что он быстро проникает через плаценту, создавая в крови плода концентрацию, составляющую 50 % от концентрации в крови матери, а элиминирует из его организма медленно; полупериод элиминации составляет примерно 15 ч [Traeger A. et al., 1974], в результате чего при повторном введении он может кумулировать.

Известно, что, угнетая образование простагландина Е, индометацин способствует сужению артериального (боталлова) протока, поэтому его используют для закрытия протока у недоношенных детей (см. гл. 7). К сожалению, аналогичный эффект может развиваться и у плода, тогда нарушается его гемодинамика, а также фето-плацентарный кровоток. В результате может наступить смерть плода. Если спазм артериального протока менее интенсивен, но существует длительно, у плода может развиваться гипертензия сосудов малого круга, сопровождаемая избыточным развитием гладких мышц легочных артерий, или снизиться число артериальных сосудов в развивающихся легких. D. Levin и соавт. (1979) считают, что эти нарушения могут привести к синдрому, напоминающему персистирующую легочную гипертензию у новорожденных. Эти же авторы допускают, что повышенное наполнение правого желудочка, вызванное спазмом артериального протока, может повредить трехстворчатый клапан, приводя к постоянной или временной его недостаточности.

В приведенных выше работах J. Atad с соавт. (1980) и Niebyl с соавт. (1980) указывается на отсутствие каких-либо нарушений в деятельности сердца новорожденных и гипертензий малого круга, хотя они были подвергнуты тщательному обследованию. Все же следует учесть сообщение ряда авторов [Van



Kets H. et al., 1979], которые наблюдали нарушения в состоянии новорожденных; гибель некоторых из них они связывают с назначением индометацина.

Следует назвать общие противопоказания к его применению у беременных: бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастриты, нарушение выделительной функции почек, сердечная недостаточность.

**Миорелаксанты.** Тубокурарин хлорид (тубарин), дитилин (сукцинилхолин, листенон) являются четвертичными соединениями, плохо проникающими к плоду. Они практически не влияют на состояние новорожденного [Evans C., Wauld D., 1973; Nation R., 1980]. Панкурония бромид является стероидным веществом, и через 3 мин после внутривенного введения матери в дозе 60—100 мкг/кг его обнаруживают в крови плода. На состояние плода он тоже практически не влияет, и в большинстве случаев через 1 и 5 мин после рождения показатели по шкале Апгар больше 9, но у отдельных новорожденных через 1 мин все же отмечают 6 баллов [Bassell G., Marx G., 1980].

**Антигипертензивные средства (АГТС).** Помимо специфических АГТС, у женщин с гипертонией или с поздним токсикозом беременных применяют уже названные выше фенobarбитал, диазепам, магния сульфат.

Апрессин (гидролазин) может эффективно снизить повышенное артериальное давление у матери и улучшить маточно-плацентарный кровоток. После внутривенного введения эффект развивается достаточно быстро и сохраняется несколько часов. У некоторых рожениц может вызвать тахикардию, нарушения функции желудочно-кишечного тракта со рвотой. М. Sambussy и соавт. (1981) рекомендуют назначать его вместе с  $\beta$ -блокаторами, а если они противопоказаны, то с клофелином. На плод и новорожденного отрицательно не действует (но *in vitro* обнаружено повреждение плаценты) [Lueck J., Aladjem B., 1982].

Нитроглицерин начали вводить внутривенно в дозе от 32 до 220 мкг/мин. Он не только снижает артериальное давление у матери с 40,7/14,7 до 21,3/10,7 кПа (с 230/110 до 160/80 мм рт. ст.), но и улучшает фето-плацентарный кровоток, не снижая при этом артериальное давление у плода и новорожденного [Snyder S. et al., 1979].

Октадин (гуанетидин) в конце беременности применять нельзя, так как описаны случаи паралитического илеуса у новорожденных.

**$\beta$ -Адренолитические средства.** Анаприлин (пропранолол, обзидан) применяют при лечении аритмий сердечных сокращений и гипертензий. Его назначение может устранить тормозящее влияние адреномиметиков на сократительную активность матки и их сосудорасширяющий эффект. В результате у женщины могут развиваться преждевременные сокращения матки и ухудшиться маточно-плацентарный кровоток. В связи с



тем, что эти препараты обладают мембранным (стабилизирующим) действием, они могут и ослабить сокращения матки; тогда, напротив, невозможны спонтанные роды, увеличивается процент кесаревых сечений. Препараты легко проникают к плоду, вызывая у него заметную брадикардию и слабость сокращений сердца. При длительном приеме препарата матерью ребенок может родиться с меньшей массой тела. Так, S. Pрууп и соавт. (1979) наблюдали группу из 12 беременных женщин, длительно получавших пропранолол. У половины родившихся детей обнаружена задержка внутриутробного роста, у 3 детей была гипогликемия, у 2 — желтуха.

Женщинам, получавшим  $\beta$ -адренолитические средства, абсолютно противопоказана в родах регионарная (спинальная, перидуральная, парацервикальная) анестезия, поскольку возрастает опасность гипотонии [Datta S. et al., 1978]. Нельзя назначать и антикальциевые препараты типа верапамила (изоптина), так как велика опасность развития резкой слабости сердечной деятельности.

Ганглиоблокаторы (бензогексоний, пентамин и др.) акушеры используют (часто в комбинации с промедолом и пипольфеном), но осторожно, так как, снижая артериальное давление у матери, они могут ухудшить маточно-плацентарный кровоток. Описаны случаи смерти плода в связи с внутриутробной гипоксией, а также из-за паралитического илеуса у матери и плода.

Диазоксид — производное тиазидов — иногда назначают внутривенно по 500 мг для снижения высокого артериального давления у беременных, например перед кесаревым сечением. Однако этот препарат проходит через плаценту и, обладая способностью тормозить секрецию инсулина (см. стр. 134), может привести к длительной гипергликемии у новорожденного, требующей терапии инсулином [Milsap R., Auld P., 1980].

**Мочегонные.** Мочегонные экстренного действия применяют у женщин с эклампсией для профилактики или устранения отека мозга.

Фуросемид вызывает эффект очень быстро; он возникает после внутривенного введения через 5 мин и длится 2—3 ч.

Следует, однако, отметить, что он быстро проходит через плаценту, и в крови из вены пуповины его можно обнаружить в концентрациях, равных таковым у матери. Если роды завершились вскоре после введения препарата, то концентрация фуросемида в крови новорожденного может быть даже выше, чем у матери. Период полужизни фуросемида, попавшего к плоду через плаценту, равен  $33,8 \pm 26$  ч, и он находится в обратной зависимости от величины гестационного возраста: чем менее доношен ребенок, тем больше у него период полужизни препарата. В связи с этим у недоношенных детей чаще встречаются нежелательные эффекты фуросемида, заключающиеся в повышенном



выведении воды и натрия, в развитии дегидратации, требующей дополнительных вливаний жидкости. Здесь уместно добавить, что фуросемид повышает нефротоксичность аминогликозидных антибиотиков [Perinatal pharmacology, 1981].

Этакриновая кислота (урегит) также вызывает очень быстрый и сильный мочегонный и противоотечный эффект. Фармакокинетика ее у рожениц, плода и новорожденного пока не обследована, но и она у новорожденного может вызвать интенсивный мочегонный эффект и обезвоживание. Одновременное назначение матери этакриновой кислоты и фуросемида может привести к ототоксическому действию на плод.

**Сердечные гликозиды (СГ).** СГ способны проникать через плаценту, но не оказывают неблагоприятного действия на деятельность сердца у плода и новорожденного [Mirkin B., 1973]. Т. Н. Грановская и сотр. (1982) показали, что индекс проницаемости плаценты для дигоксина равен 57,4 %, но после внутривенного введения 0,25 мг матери никаких изменений на ЭКГ и ФКГ плода нет. Это подтверждает прежнее представление о безопасности терапевтических доз СГ, назначаемых беременным и роженицам с декомпенсированными пороками сердца, для плода. Вместе с тем проникновение СГ через плаценту используют для ликвидации нарушений ритма (суправентрикулярной тахикардии) у плода [Kerepui Th. et al., 1980; Lingman G. et al., 1980].

**Средства, улучшающие маточно-плацентарный и фето-плацентарный кровоток.** Сигетин — синтетический эстрогенный препарат, способный увеличить маточно-плацентарный кровоток. Его используют для лечения угрожающей или развившейся внутриутробной гипоксии. Внутривенное введение 2 мл 2 % раствора сигетина улучшает деятельность сердца у плода. После его применения уменьшается процент детей, родившихся в гипоксии. Никакого отрицательного влияния на мать, плод и новорожденного не обнаружено [Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978]. Появились сообщения о положительных результатах совместного назначения беременным сигетина с партусистеном [Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г., 1982].

**Эуфиллин.** Через 10 мин после внутривенного введения эуфиллина роженице отмечают улучшение маточно-плацентарного кровотока, исчезают явления гипоксии у плода. У него повышается парциальное давление кислорода и рН в артериальной крови, а парциальное давление углекислоты снижается. Все это благоприятно сказывается на состоянии плода и новорожденного. Его назначают и для профилактики неблагоприятного влияния кислорода на гемодинамику в фето-плацентарной системе [Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н., 1978].

От однократного введения эуфиллина нежелательных эффектов у плода и новорожденного не отмечено, хотя он и может несколько ослабить сокращения матки. При повторном же приеме



эуфиллина, например женщиной с приступом бронхиальной астмы, развившимся в родах, в крови пуповины, а затем и в крови новорожденного (даже через 52 ч) обнаруживают существенные концентрации теофиллина (5,2 и 9,2 мкг/мл соответственно). Эти концентрации могут оказаться достаточными, чтобы вызвать у некоторых новорожденных тахикардию (170—180 ударов в минуту), рвоту, затруднения дыхания и даже судороги [Yeh T., Pildes R., 1977].

Из сказанного следует, что к назначению эуфиллина (препарата, содержащего 80 % теофиллина) следует относиться с осторожностью, не забывая, что это препарат с небольшой широтой терапевтического действия (см. гл. 6).

Дипиридамол (курантил). Этот препарат не только улучшает кровоток, но и способствует накоплению гликогена в тканях. Его внутривенное введение (сначала 30 мг одномоментно, а затем в виде капельной инфузии в дозе 1 мг/мин до конца родов) женщине с нефропатией улучшает состояние плода, устраняя признаки внутриутробной гипоксии [Michel C., Neckerroth V., 1972]. Отрицательного влияния на плод и новорожденного не отмечено.

АТФ и кокарбоксилаза, по данным Н. Л. Гармашевой и Н. Н. Константиновой (1978), оказывают благоприятное влияние на состояние плода и новорожденного при введении женщине с нарушением фето-плацентарного кровотока.

Ксантинола никотинат (компламин, ксавин). Препарат способен не только улучшить маточно-плацентарный кровоток, но и снизить повышенное артериальное давление у матери. После внутримышечного введения 2 мл препарата эффект развивается достаточно быстро. Отрицательного влияния на плод не отмечено.

Пирацетам начали применять у рожениц для нормализации сократительной способности матки как при повышении, так и при снижении ее сокращений. Уменьшается длительность затянувшихся, патологических родов, рождается больше детей с высокими показателями по шкале Апгар, снижается процент родов кесаревым сечением [Elera J. et al., 1980].

Антигипоксанта. Гутимин — синтетический препарат, повышающий устойчивость к гипоксии. Вводят его внутривенно или внутримышечно в виде 10 % раствора, в дозе 10—15 мг/кг, в конце периода раскрытия и в период изгнания у женщин с патологией беременности. По наблюдениям Ю. В. Цвелева (1973), использование гутимина снижает процент детей с низкими показателями по шкале Апгар в первые минуты после рождения, интранатальную и постнатальную смертность в большей степени, чем триада проф. А. П. Николаева.

**Противоинфекционные средства.** Лишь ограниченное число противоинфекционных средств используют в акушерстве, так как многие из них отрицательно влияют на состояние плода и но-



ворожденного, даже при введении в последние дни беременности.

*Антибиотики, не рекомендуемые к использованию в акушерстве.* Левомицетин — легко проникает к плоду, в крови пуповины его обнаруживают в концентрации, составляющей 25—40 % от концентрации в крови матери. Элиминирует из организма новорожденного медленно (см. ниже) и может нарушить у него белковый обмен, задержать увеличение массы тела, способствовать развитию анемий.

Тетрациклины в крови плода обнаруживают в концентрации, составляющей 50 % от концентрации в крови матери. Они задерживают развитие зубов и скелета (что скажется не сразу), оказывают гепатотоксическое действие и нарушают функцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

В эксперименте обнаружено, что антибиотики, в частности тетрациклины, олеандомицин, нарушают развитие лимфоидной ткани [Петрова Т. Б., Савицкая Т. Н., 1981]. Если учесть, что эта ткань имеет отношение к развитию иммунитета, то допустимо, что пренатальное воздействие антибиотиков может снизить неспецифическую резистентность организма к инфекции и способствовать развитию инфекционных заболеваний у детей в постнатальном периоде.

Стрептомицин в крови плода содержится в концентрации, составляющей 80 % от концентрации в крови матери. Опасность заключается в ототоксичности препарата. Возможна полная или частичная глухота у ребенка. Аналогичные осложнения могут быть при парентеральном введении в конце беременности других аминогликозидных антибиотиков (мономицина, гентамицина, канамицина и др.).

Эритромицин может повредить функцию печени плода и новорожденного.

*Антибиотики, которые можно использовать в акушерстве.* В конце беременности можно назначать естественные (бензилпенициллин) и полусинтетические (ампициллин, метициллин, диклоксациллин, амоксициллин, карбенициллин) пенициллины, хотя возможно их аллергизирующее влияние на новорожденного; цефалоспорины (цефалоридин, цефалексин, кефзол и пр.). Необходимо только контролировать выделительную функцию почек, так как при ее недостаточности возможна кумуляция антибиотиков.

*Другие противoinфекционные средства.* Сульфаниламидные препараты не рекомендуют назначать беременным женщинам, так как они увеличивают опасность развития билирубиновой энцефалопатии у новорожденных, уменьшая связывание билирубина с белками их плазмы крови. Не рекомендуется использовать и препараты, представляющие собой комбинацию сульфаниламидов с триметопримом (бактрим, бисептол), так



как они, к тому же, могут нарушить кроветворение у новорожденного и способствовать развитию анемий.

Считают возможным назначение беременным фурадонина, налидиксовой кислоты, так как не обнаружено нежелательных эффектов от этих препаратов ни у плодов, ни у новорожденных [Hüller H. et al., 1980].

Относительно метронидазола существуют противоречивые данные. Одни авторы [Hüller H. et al., 1980] относят его к числу безопасных для плода и новорожденного средств, а другие [Meisel M., Amon J., 1980] отмечают угнетающее его влияние на активность гексокиназы, глюкозо-6-фосфатазы и глутатионредуктазы в гомогенате печени 9—15- и 20—29-недельных человеческих плодов. Допускают, что прием беременной женщиной препарата в дозе выше 1,0—2,0 в сутки может снизить способность печени плода фосфорилировать глюкозу, восстанавливать НАДФ и окисленный глутатион в критические периоды беременности.

**Лекарственные средства из разных групп.** Калия йодид входит в состав микстур для отхаркивания. Всасываясь, он повышает уровень йодидов в плазме крови, что тормозит освобождение гормонов щитовидной железы и у женщины, и у плода. В результате может родиться ребенок с зобом, выявляемым в первые 2 нед жизни. Зоб свидетельствует о недостаточности щитовидной железы, отрицательно влияющей на постнатальное развитие ребенка, особенно его ЦНС. К тому же зоб может нарушать дыхание, так как сдавливает трахею.

Рентгеноконтрастные вещества, содержащие йод (кардиотраст, йодотраст, йодамид, билитраст и пр.) могут вызвать аналогичный эффект.

Радиоактивный йод, назначенный беременной женщине с тиреотоксикозом после II триместра, может привести к развитию гипотиреоза у новорожденных и у некоторых из них нарушить в последующие годы умственное развитие [Hill R., 1978].

**Антигистаминные средства.** Димедрол назначают в качестве противоаллергического и противорвотного средства. Прием матерью незадолго до родов 150 мг димедрола может привести к возникновению у ребенка генерализованного тремора и поноса через несколько дней после рождения. Известно, что тремор и другие гиперкинезы — типичные явления интоксикации димедролом [Ускова Н. В., 1977]. При длительном приеме матерью димедрола у ребенка могут развиваться явления «лишения» (беспокойство, повышенная возбудимость, судороги).

Резерпин легко проходит через плаценту, вызывая существенное угнетение ЦНС плода и новорожденного. Ребенок несколько дней может находиться в состоянии тяжелой летаргии, с ослаблением рефлексов, в том числе сосательного, брадикардией, гипотермией. Из-за освобождения гистамина происходит набухание слизистой оболочки носа, увеличивается отде-

ление секрет  
leg H. et al.,  
матерью резе

Амин а з  
внутривенно  
в крови пуп  
таковой у ма  
болиты обн  
длительном  
ребенка могу  
являющихся  
[Hill R., 196  
плода и нар

Антиде  
лин), приня  
денного зад

Салици  
легко прони  
ную концент  
в крови нов  
салицилата,  
кратном, и п  
лицилаты из  
низма матер  
дации в пече

Салицила  
энцефалопат  
ной активно  
вать геморр

Перечисл  
лекарственн  
конечно, не  
никновения  
рата берем  
прежде всег  
или отсутст  
доношеннос  
фии и пр.

Глава 2.

Как уж  
так и в и  
вещества.



ление секрета. Все это нарушает дыхание новорожденного [Hüller H. et al., 1980]. Описаны случаи гибели детей из-за приема матерью резерпина.

**Аминазин.** Через 30—45 мин после внутримышечного или внутривенного введения аминазина роженице его обнаруживают в крови пуповины у новорожденного в концентрации, равной таковой у матери. В моче новорожденного аминазин и его метаболиты обнаруживают на протяжении нескольких дней. При длительном назначении аминазина беременной женщине у ее ребенка могут быть явления экстрапирамидных расстройств, появляющихся в течение первых 24 ч и длящихся иногда 6—8 мес [Hill R., 1966]. Аминазин может откладываться в сетчатке глаз плода и нарушать развитие ее пигментного слоя.

**Антидепрессивные средства** (имизин, амитриптилин), принятые незадолго до родов, могут вызвать у новорожденного задержку мочеотделения.

**Салицилаты**, в частности ацетилсалициловая кислота, легко проникают через плаценту к плоду, создавая максимальную концентрацию их в крови через 1½—4 ч. После рождения в крови новорожденного обнаруживают бóльшую концентрацию салицилата, чем в крови матери. Это может быть и при однократном, и при повторном приеме препаратов. Элиминируют салицилаты из организма новорожденных медленнее, чем из организма матери, что связано с незрелостью системы глюкуронидации в печени и выделительной функции почек.

Салицилаты могут способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии (см. стр. 146), а у новорожденных с недостаточной активностью ряда факторов свертывания крови спровоцировать геморрагические состояния, нередко очень тяжелые.

Перечисленные в данной главе нежелательные эффекты ряда лекарственных средств, применяемых в акушерстве, возникают, конечно, не у всех плодов и новорожденных детей. Частота возникновения осложнений от назначения того или иного препарата беременной женщине зависит от многих обстоятельств, прежде всего от состояния здоровья самой женщины, наличия или отсутствия у нее нефропатии, гипоксии плода, степени его доношенности, наличия или отсутствия врожденной гипотрофии и пр.

## Глава 2.

## ЗНАЧЕНИЕ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ С МОЛОКОМ МАТЕРИ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Как уже было сказано, многие женщины как перед родами, так и в их процессе получают разнообразные лекарственные вещества. После рождения ребенка, в связи с осложнениями



родового акта или из-за присоединившейся иной патологии, женщина может принимать еще целый ряд лекарств. Многие из них способны оказать влияние либо на секрецию молока, либо, выделяясь с ним, на состояние ребенка.

**Влияние лекарственных средств на секрецию молока.** Секреция молока регулируется гормоном гипофиза — пролактином, образование которого контролируется нейросекреторными структурами гипоталамуса, продуцирующими специальные гормоны, тормозящие (пролактинингибирующий фактор — пролактостатин) и стимулирующие (пролактин-рилизинг-фактор — пролактолиберин) освобождение пролактина. На синтез и освобождение гипоталамических гормонов с помощью различных нейромедиаторов влияют и другие отделы ЦНС (через эти отделы осуществляются, например, рефлекс соска, возникающие при кормлении ребенка и стимулирующие секрецию молока). В связи с этим различные нейротропные средства, воздействующие на центральные структуры, регулирующие секрецию пролактина, могут усиливать или угнетать отделение молока (метоклопрамид, леводопа и др., табл. 2).

Т а б л и ц а 2

**Вещества, усиливающие и тормозящие секрецию молока**

Вещества, усиливающие секрецию молока		Вещества, угнетающие секрецию молока	
Лактин	Глутаминовая кислота	Эстрогены	Фуросемид
Пролактин	Пирроксан	Прогестерон	Адреналин
Окситоцин*		Оральные контрацептивные средства	Норадреналин
Маммофизин*	Метилдопа	Леводопа	Эфедрин
Никотиновая кислота	Апилак	Бромкриптин (парлодел)	
Аскорбиновая кислота	Метоклопрамид	Эргокриптин	
Тиамин	Теofilлин		
Пиридоксин	$\alpha$ -Токоферол		

\* Стимуляция отделения молока.

Помимо центральных влияний, большое значение имеют трофика и кровоснабжение молочной железы, которые находятся под регулирующим влиянием ряда гормонов (соматотропина, адренокортикотропина, инсулина, гидрокортизона, тиреоидных гормонов, паратгормона). Кровоток лактирующей железы в 400—500 раз больше объема продуцируемого молока, и он очень чувствителен к сосудосуживающим веществам, особенно к медиатору симпатической нервной системы — норадреналину (и к его синтетическим аналогам — адреномиметическим



средствам) и к гормону мозгового слоя надпочечников — адреналину. Эти вещества снижают и кровоток в железе, и секрецию молока. Отделение молока осуществляется с помощью расположенных по ходу молочных ходов миоэпителиальных клеток, стимулируемых окситоцином (гормоном задней доли гипофиза).

В результате воздействия на центральные структуры, трофику или кровоснабжение молочной железы одни вещества могут способствовать, а другие — тормозить секрецию молока (см. табл. 2).

**Выведение лекарств с молоком.** Этой теме посвящено большое количество отдельных работ и ряд обзоров. К последним надо отнести обзоры Ph. Anderson (1977), И. Соради (1980); особенно полным является обзор, составленный группой авторов во главе с J. Wilson (1980). И все же этот раздел фармакокинетики лекарств еще далеко не полностью обследован. Нередко заключения даются на основании случайных наблюдений, недостаточно проанализированных. Поэтому в литературе существуют противоречивые сведения об одном и том же препарате. Из сказанного следует, что выведение лекарств с молоком и значение этого явления для ребенка требуют тщательного исследования педиатрами.

Попадание лекарств в молоко зависит от ряда факторов. Одни из них способствуют ему, а другие — ограничивают. Способствуют попаданию в молоко высокие дозы вещества, частое его введение, особенно парентеральное. Ограничивают попадание в молоко быстрая элиминация вещества из организма матери (напротив, патология печени и почек, нарушающие этот процесс, облегчают поступление вещества в молоко), связывание его с белками плазмы крови.

Обнаружено, что в молоко может попасть вещество, находящееся в плазме крови матери только в свободном, не связанном с белками состоянии. В подавляющем большинстве случаев проникновение осуществляется путем пассивной диффузии. Способностью к такому проникновению обладают только неионизированные, малополярные молекулы, характеризующиеся хорошей растворимостью в липоидах.

Активно секретруется молочной железой в молоко очень небольшое количество лекарственных веществ, например амидопирин. В молоке обнаруживают и метаболиты диазепама, левомецетина, изониазида, большинство из которых, видимо, проникает в него из плазмы крови, но некоторые могут образовываться и непосредственно в железе. Например, сульфаниламиды подвергаются в ней ацетилированию у 4-го атома азота. Ионизированные молекулы и/или маленькие молекулы (с молекулярной массой меньше 200) могут проникать через заполненные водой поры в базальной мембране кровеносных сосудов. Неионизированная фракция некоторых веществ, не



связанных с белками молока, может реабсорбироваться обратно в кровь, например сульфаниламидные препараты.

Практически для оценки количества вещества, которое может попасть с молоком матери к ребенку, имеет значение отношение концентрации вещества в молоке к его концентрации в плазме крови матери (М/Пл, табл. 3). Чем больше это отношение, тем больше вещества может попасть к ребенку, и наоборот.

Таблица 3

Отношение концентрации вещества в молоке (М) к его концентрации в плазме (Пл) крови матери  
[Wilson J. T. et al., 1980]

Лекарство	М/Пл	Лекарство	М/Пл
Ацетилсалициловая кислота	0,6—1	Канамицина сульфат	0,05—0,4
Дикумарин	0,01—0,02	Линкомицин	0,13—0,17
Карбамазепин	0,6—0,7	Лития карбонат	0,35
Хлоралгидрат	0—0,5	Мепротан	2—4
Левомецетин	0,5—0,6	Метотрексат	0,1
Аминазин	0,3	Метронидазол	0,6—1,4
Циклосерин	0,67—0,75	Налидиксовая кислота	0,08—0,13
Диазепам	0,1	Новобиоцин	0,1—0,25
Дигоксин	0,8—0,9	Бензилпенициллин	0,03—0,2
Эпоксикарбамазепин	0,6—1,0	Фенобарбитал	0,17—0,28
Эритромицин	2,5—3,0	Тиопентал	1,0
Этанол	1,0	Бутадион	0,1—0,12
Эфир для наркоза	1,0	Пропилтиоурацил	12,0
Фолиевая кислота	0,02	Пиразолон	1,0
Флуфенамовая кислота	< 0,01	Хинина сульфат	0,14
Имипрамин	0,08—0,5	Рифампицин	0,2—0,6
Йод-131	65	Стрептомицина сульфат	0,5—1,0
Изониазид	1,0	Сульфаниламиды	1,0
		Тетрациклина гидрохлорид	0,6—0,8
		Тиоурацил	3,0
		Бутамид	0,25

Можно высчитать количество вещества, попавшего с молоком матери к ребенку. Для этого нужно определить концентрацию вещества в молоке, построить соответствующую кривую, отражающую изменение во времени этой концентрации, определить площадь под этой кривой (ПпК), время всасывания ( $t_v$ ) молока и объем молока, высосанного ребенком за одно кормление ( $V_{выс}$ ).

$$\text{Однократная доза} = \frac{\text{ПпК}}{t_v} \times V_{\text{выс}}$$

$$\text{Суточная доза} = \text{однократная доза} \times \text{число кормлений}$$

Естественно, не всегда все вещество, попавшее в желудочно-кишечный тракт к ребенку, всасывается. Имеют значение



Таблица 4

Возможное нежелательное влияние на ребенка лекарств,  
содержащихся в молоке матери

Лекарство	Возможный нежелательный эффект
Левомецетин	Угнетение кроветворения, анемия, гипотрофии, дисбактериоз
Тетрациклин	Нарушение развития зубов и скелета, угнетение деятельности сердца, печени, дисбактериоз
Мономицин, канамицин, гентамицин	У детей с поносами, воспалением слизистой кишечника — ототоксический эффект
Налидиксовая кислота	Гепатотоксичность
Метронидазол	Угнетение аппетита, рвота
Сульфаниламиды	Повышение риска билирубиновой энцефалопатии, метгемоглобинообразование (особенно у детей с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы)
Триметоприм (содержится в бисептоле)	Анемии, нарушение функции желудочно-кишечного тракта
Бутамид, хлорпропамид	Гипогликемия, олигурия
Глюкокортикоиды	Угнетение функции коры надпочечников; повышение риска билирубиновой энцефалопатии, инфицирования, нарушения различных видов обмена
Теofilлин	Повышение возбудимости ЦНС, крик, тахикардия
Теобромин	Мочегонный эффект, тахикардия
Резерпин	Набухание слизистой носа, нарушения дыхания, понос, угнетение ЦНС, сонливость, вялость
Магния сульфат (слабительное)	Понос, мышечная слабость, вялость, затруднения дыхания
Листья сенны, кора крушины, фенолфталеин	Понос, колики в животе
Атропин	Угнетение дыхания, сонливость
Циметидин	Увеличение секреции пролактина и размеров молочных желез
Противоопухолевые средства	Угнетение кроветворения, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, риск инфекции
Литий	Цианоз, гипотония, гипотермия
Алкалоиды спорыньи	Понос, рвота, бледность кожи и слизистых оболочек, судороги
Диазепам	Угнетение ЦНС, снижение массы тела
Фенобарбитал	Сонливость
Этанол*	Угнетение ЦНС, дыхания, гипогликемия (возможно судороги), снижение свертывания крови. «Псевдокушинг»
Морфин и его группа	Угнетение дыхания
Салицилаты (длительно)	Геморрагии, нарушения дыхания, ацидоз
Фенацетин, парацетамол	Метгемоглобинемия, гемолиз (особенно у детей с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы)
Пропилтиоурацил (и другие антигипотиреоидные средства)	Гипотиреоз
Йодиды, йод-131	Гипотиреоз
Дипразин (пипольфен), димедрол	Угнетение ЦНС, сонливость, тремор



Лекарство	Возможный нежелательный эффект
Фенилин	Геморрагии
Хлорталидон	Тромбоцитопения
Мепротан	Угнетение ЦНС, снижение тонуса скелетных мышц
Изониазид	Возбуждение ЦНС, судороги

\* Этанол угнетает рефлекторное отделение окситоцина и его влияние на выделение молока.

и физико-химические свойства вещества, и функциональное состояние кишечника (см. стр. 35). Поэтому некоторые вещества, содержащиеся в молоке в высокой концентрации, например аминогликозидные антибиотики, мало всасываются (при нормальном состоянии слизистой оболочки, при воспалении ее они могут всосаться). Напротив, даже небольшие количества хорошо всасывающихся веществ в молоке, попав к ребенку, могут вызвать у него нежелательные эффекты, нередко очень опасные (табл. 4).

Конечно, не у каждого ребенка возникают перечисленные в табл. 4 осложнения, но никогда нельзя предвидеть, у какого именно ребенка они могут появиться. Поэтому лучше названные вещества либо совсем не назначать, либо относиться к ним с осторожностью.

Противопоказанными кормящим женщинам считают следующие лекарственные вещества: левомецетин, тетрациклины, метронидазол, налидиксовая кислота, пропилтиоурацил (и другие антитиреоидные препараты),  $^{131}\text{I}$ , резерпин, хлорпропамид.

Остальные вещества, названные в табл. 4, следует назначать с осторожностью, контролировать появление перечисленных осложнений, предупредив о них мать, и при первых признаках их возникновения немедленно отменить препарат. Иначе при повторном попадании вещества к ребенку может произойти его кумуляция и развиться тяжелое осложнение.

Все же ряд лекарств допустимо назначать кормящей женщине, так как либо они мало проникают в молоко, либо плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта ребенка, либо вызывают у него незначительные эффекты.

*Лекарственные средства, которые можно назначать кормящей женщине*

Пенициллины  
Цефалоспорины  
Эритромицин  
Олеандомицин  
Линкомицин

Фурадонин  
Салбутамол  
Фенотерол  
Орципреналин  
Дикумарин

Гепарин  
Дигоксин  
Строфантин  
Анаприлин  
Октадин



В медицине часто встречаются явления, которые нельзя считать абсолютно однозначными во всех случаях. Так и с выделением лекарств с молоком. Слишком большое число различных факторов влияет и на выведение лекарства с молоком, и на всасывание его из кишечника ребенка, и на реакцию ребенка на вещество.

Исходя из всего сказанного, надо сделать следующие выводы. Лекарства кормящей женщине можно назначать лишь в случае действительной в них необходимости. При выборе лекарства следует учитывать возможность их отрицательного воздействия на ребенка. Не назначать лекарства, противопоказанные кормящей женщине. Если врач вынужден по каким-либо соображениям назначить такие вещества, то ребенка необходимо перевести на донорское молоко или на искусственное вскармливание.

При сборе анамнеза у постели заболевшего ребенка обязательно следует узнать, не принимала ли мать какое-либо лекарство, так как патологическое состояние (понос, геморрагия, нарушение дыхания, судороги и пр.) может быть следствием нежелательного действия принятого ею лекарства.

Относительно использования донорского молока здесь уместно отметить экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что с молоком гипертензированной линии крыс могут передаваться какие-то, пока не идентифицированные вещества, которые у крысят нормотензивной линии могут вызвать стойкую гипертензию [McMurtry J. T. et al., 1981].

Точно так же окончательно не расшифрован и механизм передачи с молоком матери аллергических реакций новорожденному.

### Глава 3.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

### ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ ВСАСЫВАНИЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Выбор способа введения зависит от показания к применению лекарства. Для получения резорбтивного эффекта новорожденным лекарства предпочитают вводить внутривенно, реже — внутримышечно и подкожно, но можно через рот, и ректально, иногда ингаляционно. Для получения преимущественно местного эффекта лекарства наносят на кожу или видимые слизистые оболочки, но используют и различные инъекции (см. ниже).



При реанимации только что родившегося ребенка наиболее удобно введение вещества непосредственно в вену пуповины. Этот способ позволяет наиболее быстро ввести лекарство непосредственно в кровь ребенка. Следует, однако, учесть, что при введении в вену пуповины только что родившегося ребенка лишь около 50 % вещества попадает сразу в общий кровоток через венозный (аранциев) проток, остальная же часть лекарственного вещества попадает в печень. Там многие вещества подвергаются захвату, метаболизму и экскреции, т. е. пресистемной элиминации: элиминации до поступления вещества в общий (системный) кровоток.

Венозный проток функционирует недолго, и через несколько часов развивается его спазм, уменьшающий объем крови, поступающей из вены пуповины в нижнюю полую вену, до 30—29—10 % и меньше. Затем проток запустевает, этот процесс затягивается иногда до 5—75 и более часов. Закрытие венозного протока приводит к преимущественному попаданию лекарственных средств в печень новорожденного и способствует пресистемной элиминации некоторых из них. Особое значение это имеет для веществ, интенсивно захватываемых печенью при первом прохождении через нее (анаприлин, ксикаин и др.). Введение в другие вены приводит к поступлению вещества непосредственно в верхнюю или нижнюю полые вены, минуя печень, что исключает ее барьерную роль при первом (!) прохождении вещества в системный кровоток и способствует созданию более высоких его концентраций в плазме крови, а следовательно, и более сильному терапевтическому эффекту, чем при введении в вену пуповины. К тому же введение через вену пуповины может привести к большему числу различных осложнений (см. ниже). Выбирая другие вены для вливаний или инъекций лекарственных средств, следует учесть, что через вены кожи головы вещество быстрее попадает в сосуды легких, особенно при наличии открытых овального отверстия и артериального протока, при введении же в яремную, бедренную или подкожные вены вещество попадает в правую половину сердца, затем в сосуды легких, в левую половину сердца и дальше во все ткани организма.

Любое внутривенное вливание должно быть произведено с соблюдением всех правил асептики и антисептики, особенно введение в вену пуповины.

В первые минуты после рождения ребенка, при необходимости срочного его оживления, в вену пуповины вливают растворы лекарственных веществ с помощью шприца, но чаще через полиэтиленовый или полихлорвиниловый катетеры, введенные на глубину 5—6 см (от пупочного кольца) и фиксированные на коже живота лейкопластырем. Я. Ю. Малков и И. Р. Шагидуллин (1980) сообщили об использовании ими для этой цели полихлорвинилового катетера толщиной 1,5—1,7 мм,

который он  
на глубину  
авторы уда  
цу. Этот спо  
ношенных  
Ш. Б. К  
катетериза  
осложнений  
фекция раз  
в вене. Опи  
ной вены, к  
у ребенка к  
и соавт. (1  
вившуюся  
пуповины в  
пришлось н  
апрессии (г  
сид или нат  
рожностью  
с высоким о  
В связи  
вины следуе  
после рожд  
Предпочтен  
через котор  
но тоже не  
ненных с к  
мест инъек  
бедренную  
этих процед  
мер в моног  
Внутриве  
изводиться  
крови токси  
могут отри  
сердца, сосу  
тривенного  
концентрац  
можно под  
щения вли  
жается.  
При пр  
учитывать,  
поступает  
содержаще  
расстояние  
быть сорби  
ком медле  
2 и. в.



который они вводили в остаток пуповины (10—15 см длиной) на глубину 2—3 см. При смене катетера этот остаток пуповины авторы удаляли, вводя затем катетер ближе к пупочному кольцу. Этот способ авторы применили у 28 недоношенных и 72 доношенных новорожденных без каких-либо осложнений.

Ш. Б. Корнес (1981) подчеркивает, что при длительной катетеризации вены пуповины велика опасность различных осложнений, особенно инфицирования. При этом способе инфекция развивается тем чаще, чем дольше катетер остается в вене. Описаны также случаи некроза печени, тромбоза воротной вены, который в более старшем возрасте может привести у ребенка к возникновению портальной гипертензии. R. Adelman и соавт. (1978) обнаружили вазоренальную гипертензию, развившуюся у 9 новорожденных после катетеризации сосудов пуповины в период интенсивной терапии. Для ее ликвидации пришлось назначать диуретики, в более тяжелых случаях — апрессин (гидролазин), а в угрожающем состоянии — диазоксид или натрия нитропруссид. 2 детей погибли. Следует с осторожностью относиться к вливанию через эти катетеры растворов с высоким осмотическим давлением.

В связи со сказанным вливание растворов через вену пуповины следует производить недолго, в течение нескольких часов после рождения, переходя затем на вливание в другие вены. Предпочтение следует отдать подкожным венам головы, кисти, через которые можно вливать растворы и после венепункции, но тоже не больше 48 ч. Использование игл, герметично соединенных с катетерами, ограничивает опасность инфицирования мест инъекции. Применяют также вливания в яремную или бедренную вены после их венесекции. О технике выполнения этих процедур подробно сообщается в ряде руководств, например в монографии В. А. Михельсона и соавт. (1980).

Внутривенные вливания, даже одномоментные, должны производиться медленно, чтобы не создать в небольшом объеме крови токсических концентраций вводимого вещества, которые могут отрицательно повлиять на структуру и функцию печени, могут отрицательно повлиять на структуру и функцию печени, могут отрицательно повлиять на структуру и функцию печени, могут отрицательно повлиять на структуру и функцию печени. После внутрисердечного вливания в крови сразу создается максимальная концентрация вещества, последующим капельным введением ее можно поддерживать на необходимом уровне. После прекращения вливания концентрация вещества в крови быстро снижается.

При проведении длительных капельных вливаний следует учитывать, что стенки сосудов и трубок, по которым раствор поступает в вену ребенка, способны впитывать или сорбировать содержащееся в растворе лекарственное вещество. Чем дальше расстояние от вены до сосуда, тем больше вещество может быть сорбировано трубкой [Nahata M. et al., 1981]. При слишком медленном вливании количество вещества, поступающего



в вену ребенка, может оказаться значительно меньше, чем рассчитывал врач. Поэтому, проводя капельное вливание лекарств, необходимо контролировать их уровень в плазме крови новорожденного (или по интенсивности фармакологического эффекта судить о результативности вливания), иначе может оказаться, что ребенок не получает необходимого лекарственного лечения.

Проводя внутривенные вливания, необходимо предпринимать некоторые предосторожности. Вливаемый раствор, как правило, не должен быть гипертоническим, так как высокое его осмотическое давление может повредить эндотелий сосудов, приводя к образованию тромбов и к нарушению функции гистогематических барьеров, особенно гематоэнцефалического, облегчая и поступление в мозг лекарственных веществ, циркулирующих в крови, и развитие внутримозговых геморрагий [Rapoport S. et al., 1971; Chiuch C. et al., 1978; Goldstein G., 1979]. D. Margies, K. Jährig (1971) обнаружили, что у новорожденных детей (масса тела — 2—3 кг) в возрасте 4 дней осмотическое давление сыворотки крови и ликвора практически не отличается друг от друга ( $295 \pm 4,6$  и  $298,9 \pm 4,3$  мосм/л соответственно), и капельное внутривенное вливание им гипертонических растворов (20 % раствора сорбитола или 8,4 % раствора натрия гидрокарбоната) привело к параллельному повышению осмотического давления и сыворотки крови, и ликвора (до  $309,4 \pm 4,3$  и  $310,2 \pm 4,1$  мосм/л соответственно, у умерших детей — до  $337,5 \pm 5,1$  и  $333,3 \pm 5,2$  мосм/л). Это может изменить содержание воды в мозговой ткани и способствовать развитию субдуральных и субарахноидальных геморрагий (последнее показано в эксперименте на кроликах). R. Cooke и соавт. (1980) сообщили о возникновении некротизирующего энтероколита у 3 новорожденных детей после вливания (через нижнюю полую вену в сердце) раствора контрастного вещества с высокой осмолярностью. В связи со сказанным следует реже использовать 10 % и более концентрированные растворы глюкозы для разведения веществ, вводимых внутривенно. Не следует в качестве растворителя использовать и многокомпонентные растворы, а предпочитать изотонический раствор хлорида натрия, так как почки детей этого возраста еще не способны быстро удалять различные ионы, что может привести к задержке ионов, и воды — к дисионии. Необходимо учитывать и то, что для новорожденных желательно использовать разовые иглы, не употреблять игл, применявшихся у других детей. Даже тщательно прокипяченные, они могут быть источником заражения вирусным гепатитом.

Внутримышечное введение сопровождается более медленным поступлением вещества в кровь. Этот способ введения избирают при невозможности внутривенных инъекций; химической несовместимости данного вещества с лекарством, находя-

щимся в инф  
желудочно-ки  
нестабильност  
при токсикоз  
дечно-сосудис  
на месте введ  
таких ситуац  
никновению  
концентрации  
чрезмерный, д  
ном состоянии  
деятельности  
а внутримыш  
При внутр  
суспензий, не  
жидкость мож  
нарушениям с  
зования в сос  
тием гангрен  
в еще больше  
шечном введе  
ствительных  
кожу, не дол  
живание, изм  
отрицательн  
Для полу  
новорожденн  
(викасол) ил  
При этом  
число различ  
и подвергает  
нению с дру  
вировано пи  
ка, фермента  
ми в стенке  
попадает по  
всасывание  
пищи, котор  
в нем кисло  
ограничивает  
и кишечника  
вещества. Та  
сывание при  
меньшей при  
новорожденн  
перед, и пос  
кишечного т  
в более стар  
2\*



щимся в инфузионной среде; при плохом его всасывании из желудочно-кишечного тракта. Следует, однако, учесть, что из-за нестабильности гемодинамики у новорожденных детей, особенно при токсикозах, обезвоживании, нарушениях дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, вещество может задержаться на месте введения, создав в нем депо. Повторные инъекции в таких ситуациях не ускорят всасывание, но приведут к возникновению (после восстановления гемодинамики) высокой концентрации вещества в плазме крови, способной вызвать чрезмерный, даже токсический эффект. Поэтому при коматозном состоянии, обезвоживании, нарушении сердечно-сосудистой деятельности вещество должно вводиться только внутривенно, а внутримышечного введения следует избегать.

При внутримышечном введении препаратов, особенно в виде суспензий, нельзя создавать в шприце высокое давление, иначе жидкость может попасть в сосуды, приводя иногда к тяжелым нарушениям свертывания крови. Описаны явления тромбообразования в сосудах нижних конечностей с последующим развитием гангрены. Введение лекарств под кожу сопровождается в еще большей степени образованием депо, чем при внутримышечном введении. В коже существует большое количество чувствительных рецепторов, поэтому растворы, вводимые под кожу, не должны их раздражать, вызывать локальное обезвоживание, изменения pH и пр., иначе возникнет сильная боль, отрицательно сказывающаяся на состоянии ребенка.

Для получения резорбтивного эффекта лекарства вводят новорожденным и через рот, обычно в виде водных растворов (викасол) или суспензий (индометацин).

При этом способе введения вещество встречает большее число различных препятствий при первом прохождении в кровь и подвергается наибольшей пресистемной элиминации по сравнению с другими способами введения. Оно может быть инактивировано пищеварительными ферментами желудка и кишечника, ферментами микрофлоры и метаболизирующими ферментами в стенке кишечника, особенно в печени, в которую вещество попадает по системе воротной вены. Существенное влияние на всасывание введенного вещества через рот оказывает прием пищи, которая задерживает опорожнение желудка, повышает в нем кислотность, активность пищеварительных ферментов, ограничивает соприкосновение вещества со слизистой желудка и кишечника; компоненты пищи могут связывать лекарственные вещества. Так, обнаружено, что кормление ограничивает всасывание принятого через рот эуфиллина и приводит к созданию меньшей его концентрации в крови, чем прием этой же дозы новорожденным перед кормлением. Следует отметить, что и перед, и после кормления всасывание лекарств из желудочно-кишечного тракта новорожденных происходит медленнее, чем в более старшем возрасте. К тому же интенсивность названного



процесса очень вариабельна у отдельных детей. Это связано с медленным опорожнением желудка, медленным передвижением и перемешиванием содержимого в кишечнике, с незрелостью механизмов активного транспорта через стенку кишечника, легкой повреждаемостью этих механизмов при нарушениях гемодинамики и гомеостаза вообще. G. Neimann (1980) проанализировал всасывание ряда лекарств (дигоксина,  $\beta$ -метилдигоксина в виде алкогольных растворов, сульфаниламидов в виде водных растворов, фенобарбитала в виде суспензий в воде растертых таблеток) и тест-веществ (д(+)-ксилозы, л(+)-арабинозы) из желудочно-кишечного тракта детей первых месяцев жизни. Все вещества вводили через рот спустя 3—4 ч после еды. Независимо от способа транспорта через стенку кишечника (пассивного или активного) все испытанные вещества всасывались у новорожденных медленнее, чем у детей последующих месяцев жизни.

В результате в плазме крови новорожденных возникают меньшие концентрации многих лекарственных веществ после введения им равной со старшими детьми дозы на единицу массы тела. Это может быть одной из причин медленно развивающегося лекарственного эффекта. Вместе с тем полнота (т. е. процент) всасывания вещества, оцениваемая по площади под кривой, отображающей концентрацию вещества в крови во времени, может и не отличаться от таковой у старших детей.

Еще очень много неясного во всасывании лекарств из желудочно-кишечного тракта вообще и у новорожденных в частности. Известно, что на поверхности клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта имеется слой связанной воды, контролирующей скорость активного всасывания веществ. Чем толще этот слой, тем медленнее и хуже протекает процесс всасывания. G. Neimann (1980) допускает, что у новорожденных толщина этого слоя воды больше в связи с большим содержанием воды в организме вообще; это и задерживает процесс активного всасывания веществ из желудочно-кишечного тракта. Недостаточное развитие в слизистой кишечника новорожденных, особенно недоношенных детей, ферментных систем, участвующих в активном транспорте, например витаминов А, Е, В<sub>2</sub>, является причиной их меньшего или замедленного всасывания.

Вместе с тем незрелость некоторых механизмов в слизистой оболочке кишечника новорожденных может способствовать всасыванию лекарств. Так, незрелость монооксигеназной, глюкуроноидазной систем ограничивает образование полярных метаболитов, хуже, чем исходное вещество, растворяющихся в липоидах и хуже всасывающихся. Лучшему всасыванию может способствовать и большая активность в слизистой оболочке кишечника новорожденных ферментов, разрушающих парные эфиры (все же образовавшиеся в стенке кишечника или попавшие в его просвет с желчью) с глюкуроновой ( $\beta$ -глюкурони-

даза), серно  
этих полярн  
лярные мета  
щиеся в липо  
Степень ф

ке новорожд  
лекарств п  
довольствова  
о неодинаков

карств из к  
барбитала че  
меньше, чем

1980]; у ста  
концентрация  
денным чере  
al., 1977], по

тают вводит  
Кофеин же  
в плазме кр  
рот, так и

1979b]. Инд  
ется медлен  
ношенного  
[Bhat R. et

ения) в 6,5  
При назн  
D. Willis и  
(сахарозы,  
торам, спо  
колита.

Ректальн  
обеспечивает  
или менее о  
дельных дет

тального вв  
лах [O'Dula  
лекарственна

или основы  
введенный  
наковое вре  
ва: в зависи  
вание может  
ным, несмот

вещества. С  
кишки, возм  
лительных я  
Ингаляци  
пользуют ка



даза), серной (сульфатаза) кислотами и освобождающих из этих полярных (плохо всасывающихся) соединений менее полярные метаболиты или исходные вещества, лучше растворяющиеся в липоидах и лучше всасывающиеся.

Степень функционирования всех этих процессов в кишечнике новорожденных детей и их значение для всасывания разных лекарств практически не изучены. Поэтому пока приходится довольствоваться единичными работами, свидетельствующими о неодинаковой скорости и полноте всасывания отдельных лекарств из кишечника новорожденных. Так, при приеме фенобарбитала через рот его концентрация в крови новорожденных меньше, чем после внутримышечного введения [Heimann G., 1980]; у старших же детей (больше 1½ лет) в обоих случаях концентрация одинакова. Теофиллин, назначенный новорожденным через рот, всасывается всего на 80 % (Cottancin G. et al., 1977), поэтому при лечении апноэ недоношенных предпочитают вводить эуфиллин (препарат теофиллина) внутривенно. Кофеин же всасывается быстро и хорошо, и концентрация его в плазме крови примерно одинакова как после приема через рот, так и после внутривенного введения [Aranda J. et al., 1979b]. Индометацин из желудочно-кишечного тракта всасывается медленно, максимальная его концентрация в крови недоношенного новорожденного развивается лишь через 4 ч [Bhat R. et al., 1979], а биодоступность его (т. е. процент усвоения) в 6,5 раз меньше, чем после внутривенного введения.

При назначении растворов через рот следует учесть мнение D. Willis и соавт. (1977) о том, что гиперосмолярные растворы (сахарозы, натрия гидрокарбоната и др.) относятся к факторам, способствующим развитию некротического энтероколита.

Ректальный способ введения удобен, но ненадежен. Он не обеспечивает одинаковое всасывание вещества и создание более или менее одинаковой его концентрации в плазме крови у отдельных детей. Например, концентрация диазепама после ректального введения детям может колебаться в больших пределах [O'Dulac et al., 1978]. К тому же большое значение имеют лекарственная форма и качество растворителя (для клизмы) или основы (для свечей). Наконец, у разных детей препарат, введенный ректально, удерживается в просвете кишки неодинаковое время, что также сказывается на всасывании вещества: в зависимости от длительности пребывания в кишке всасывание может быть и очень хорошим, и совершенно недостаточным, несмотря на одинаковую лекарственную форму и дозу вещества. Следует учесть нежность слизистой оболочки прямой кишки, возможность ее раздражения и возникновения воспалительных явлений.

Ингаляционный способ введения лекарственных средств используют как для получения резорбтивных (кислород, ингаля-



ционные средства для наркоза), так и для локальных (щелочные растворы) эффектов. Наиболее легко всасываются из альвеол вещества, хорошо растворимые в липоидах, менее в них растворимые — задерживаются в легочной ткани.

Следует отметить, что слизистая оболочка дыхательных путей и альвеолы новорожденных очень нежны, и вдыхание различных веществ легко вызывает раздражение и повреждение их структуры, набухание, гиперемия. Вдыхание кислорода (см. стр. 55), особенно в высоких концентрациях, вызывает повреждение альвеол. Растворы натрия гидрокарбоната в аэрозолях не должны быть более концентрированными, чем 2 %.

Из всего сказанного следует, что при реанимации и интенсивной терапии новорожденных лекарственные вещества предпочитают назначать внутривенно.

Для получения преимущественно местного эффекта лекарства либо наносят на кожу и видимые слизистые оболочки, либо вводят путем инъекции, например в полость плевры, брюшины, сустава, интратумбально, в желудочки мозга и пр. Во всех этих случаях необходимо помнить, что после любого такого применения вещество может всосаться и вызвать не только местный, но и резорбтивный эффект.

При лечении менингитов лекарственные вещества вводят не только внутривенно, но и непосредственно в ликвор, производя интратумбальные, интрацестеральные и даже внутрижелудочковые инъекции. Последние наиболее результативны, так как вместе с током цереброспинальной жидкости, секретирующей сосудистыми сплетениями в желудочках мозга, вещество будет распространяться в каудальном направлении, соприкасаясь с оболочками мозга и создавая определенные концентрации в ликворе на разных его уровнях. При интратумбальном же введении результат менее отчетлив, так как вещество не может распространяться против тока ликвора и создать необходимую концентрацию в желудочках мозга.

Нанесение лекарств на кожу ребенка используют для ликвидации воспаления, инфекции и пр. Кожа новорожденных, особенно недоношенных, отличается тонкостью рогового слоя, обильным кровоснабжением, тонким или совершенно отсутствующим подкожным жировым слоем. Она представляет собой меньший барьер для химических веществ, чем у старших детей и взрослых. Поэтому многие вещества, нанесенные на кожу новорожденных, всасываются и вызывают резорбтивные эффекты, иногда очень опасные для здоровья и даже жизни ребенка [Amirante E. et al., 1979]. При повторном нанесении вещество может кумулировать и приводить в ряде случаев к интоксикации.

Особенно опасны присыпки, содержащие борную кислоту. Нанесение ее на места опрелости сопровождается быстрым вса-

сыванием преп  
в почках (поэт  
шом количеств  
сом, коллапсо  
tot A. et al., 1  
кого применен  
парез сосудов  
Абезгауз А. М  
при нанесени  
цина, при по  
для мечения

Раствор й  
но недоношен  
по высокой й  
йодидов в п  
нов щитовид  
видной желе  
ношенность  
соавт. (1978  
между 10-м  
вого раство  
реоз. В пла  
индекс своб  
нина и пов  
согласиться  
ного пример  
новорожден

Легко в  
детей глюк  
(гидрокорт  
зывая мно  
длительном  
язвенные п  
секреции в  
кортикоидс  
top и соавт  
1 до 30 м  
7 дней н  
флуоцинол  
ние уровн  
крови.

А. Саз  
нежелател  
ния лекар  
нии внутр  
больших  
Из ска  
новорожд



сыванием препарата, накоплением кислоты в тканях, особенно в почках (поэтому в плазме крови ее обнаруживают в небольшом количестве). Интоксикация ею проявляется рвотой, поносом, коллапсом, судорогами, скарлатиноподобной сыпью [Castot A. et al., 1980]. Описано более сотни случаев гибели от такого применения борной кислоты детей, у которых развиваются парез сосудов и почечная недостаточность [Маркова И. В., Абезгауз А. М., 1977]. Тяжелые отравления у детей возникают при нанесении на кожу растворов карболовой кислоты, резорцина, при попадании на кожу анилина, если его применяют для мечения пеленок.

Раствор йода, нанесенный на кожу новорожденных, особенно недоношенных детей, легко всасывается, о чем можно судить по высокой йодурии (больше 100 мкг/сут). Повышение уровня йодидов в плазме крови может затормозить секрецию гормонов щитовидной железы. Опасность нарушения функции щитовидной железы тем чаще и тяжелее, чем более выражена недоношенность ребенка [Castaing H. et al., 1979]. G. Malpuech и соавт. (1978) наблюдали 8 недоношенных детей, у которых между 10-м и 45-м днями после повторных аппликаций спиртового раствора йода для дезинфекции кожи развился гипотиреоз. В плазме их крови отмечены низкий уровень тироксина, индекс свободного тироксина, умеренное снижение трийодтиронина и повышенный уровень тиреотропного гормона. Следует согласиться с мнением этих авторов о необходимости осторожного применения спиртового раствора йода для обработки кожи новорожденных, особенно недоношенных детей.

Легко всасываются через кожу новорожденных и грудных детей глюкокортикоиды, содержащиеся в различных мазях (гидрокортизоновой, преднизолоновой, локакортене и пр.), вызывая многочисленные нежелательные эффекты, особенно при длительном применении. Среди этих нежелательных эффектов: язвенные поражения слизистой оболочки желудка, повышение секреции в нем соляной кислоты, угнетение секреции глюкокортикоидов собственными надпочечниками и пр. Так, W. Weston и соавт. (1980) наблюдали 17 грудных детей в возрасте от 1 до 30 мес с неинфекционным дерматитом, у которых после 7 дней нанесения крема, содержащего 0,025 % ацетонида флуоцинолона, обнаружили статистически достоверное снижение уровня собственного стероида — кортизола — в плазме крови.

A. Castot и соавт. (1980) опубликовали большой обзор о нежелательных реакциях, возникающих у детей после нанесения лекарств на кожу. Они сообщили, в частности, о повышении внутричерепного давления после нанесения на кожу детей больших доз витамина А.

Из сказанного следует, что при нанесении вещества на кожу новорожденного следует помнить о возможности его всасывания



и развития резорбтивных эффектов. Поэтому количество наносимого в течение дня вещества не должно превышать суточную его дозу для введения через рот.

### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Попавшее в кровь лекарственное вещество может оказаться либо в свободном состоянии, растворенным в жидкой ее фазе — воде, либо быть связанным с белками, преимущественно с альбуминами.

Свободная фракция способна проникать через сосудистую стенку в ткани. Скорость этого проникновения находится в прямой зависимости от липоидорастворимости вещества. Связанная же с альбуминами фракция проникать в ткани не способна. Она представляет собой своеобразное депо, из которого вещество может постепенно освобождаться (при снижении концентрации свободной фракции) и лишь после этого поступать в ткани. Каждое вещество характеризуется своей степенью связывания с белками плазмы крови, которая зависит от его физико-химических свойств.

Таблица 5

Свободная фракция лекарств (% от общей концентрации в крови)  
в плазме крови у новорожденных детей и взрослых  
[Hoffmann H., Splinter F. K., 1973]

Вещество	Плазма взрослых	Плазма новорожденных	Отношение н/в
Атропин	61,3±1,1	78,9±0,35	1,3
Морфин	57,9±1,0	68,9±1,2	1,2
Фенацетин	47,3±0,08	60,0±0,9	1,3
Парацетамол	52,5±0,61	63,2±0,25	1,2
Изониазид	100,0±0,2	100,0±0,2	1,0
Парааминосалициловая кислота	32,6±0,17	49,1±0,58	1,5
Фенобарбитал	49,3±1,3	67,6±0,55	1,4
Тиопентал	7,2±0,2	13,0±0,4	1,8
Левомецетин	34,0±0,9	54,1±1,4	1,6
Сульфадиметоксин	2,5±0,2	4,3±0,3	1,8
Салициловая кислота	3,6±0,17	8,6±0,58	2,4
Фурадонин	25,8±0,81	38,1±0,62	1,5
Метициллин	25,8±0,73	35,2±0,93	1,4
Дифенин	14,2±1,0	25,7±1,0	1,8
Дипразин (пипольфен)	17,3±0,2	30,2±0,2	1,8

Примечание. Отношение н/в — отношение свободной фракции лекарств в плазме крови новорожденных к таковой у взрослых.

У новорожденных детей в плазме крови меньше белков вообще и альбуминов в частности, в результате у них свобод-



ная фракция многих лекарств больше, чем у старших детей и взрослых (табл. 5).

Здесь следует отметить, что при гипоксии, ацидозе и других патологических состояниях, часто встречающихся у новорожденных, нарушается функция печени; это снижает образование альбумина и его уровень в крови. Одновременно в этих ситуациях возрастает образование различных метаболитов, в том числе свободных жирных кислот, которые также взаимодействуют с альбуминами, занимая в них места, с которыми могли бы связываться лекарства. Этим объясняется меньшее сорбирование и лекарств, и эндогенных метаболитов у новорожденных детей в указанных выше состояниях. Особенно большое значение названное обстоятельство имеет для билирубина (см. стр. 146).

Лекарственные вещества-основания связываются в плазме крови не только с альбуминами, но и с кислым  $\alpha$ -гликопротеидом, содержание которого в плазме крови плода и новорожденного значительно меньше, чем у его матери. Поэтому в плазме крови новорожденного свободная фракция ряда таких лекарственных средств (анаприлин, ксикаин и др.) выше, чем в крови их матерей [Wood M., Wood A., 1981].

Попавшее в кровь вещество может связываться не только с белками и гликопротеинами, но и с форменными элементами крови. Некоторые вещества, сорбированные на поверхности эритроцитов, способны воздействовать на них. Для новорожденных, в эритроцитах которых мала активность восстанавливающих ферментов и содержится легко окисляющийся фетальный гемоглобин, это имеет особое значение. Разнообразные окисляющие вещества легко приводят к образованию метгемоглобина и/или к гемолизу. Это давно известно относительно производных анилина (в том числе фенацетина, парацетамола), нафталина (при вдыхании паров в обработанных им помещениях), повышенных доз викасола и пр. Недавно J. Kirsch и H. Cohen (1980) сообщили о развитии у двух недоношенных детей (гестационный возраст — 31 нед, масса тела при рождении — 1220,0 и 1180,0) гемолитической анемии, возникшей после введения метиленового синего через рот. Препарат стандартно применяют для дифференцировки пупочных свищей. Этим детям метиленовый синий ввели в виде 0,1 % раствора по 2—3 мл несколько раз. Один ребенок всего получил (сухого вещества) 4 мг/кг, а второй — 2 мг/кг. У обоих детей на другой день после назначения препарата обнаружили тельца Гейнца (свидетельствующие об образовании сульфогемоглобина) в 90 % эритроцитов. Повысился уровень билирубина (свидетельство гемолиза) со 187 до 283 мкмоль/л, снизилось гематокритное число до 0,38 и 0,3. Пришлось производить гемотрансфузию.

Свободная фракция вещества распределяется в организме в зависимости от физико-химических свойств и растворимости



в воде и липоидах. Чем меньше заряжена молекула вещества (менее полярна), тем лучше она растворяется в липоидах и проникает в ткани. Высокополярные и особенно ионизированные молекулы, обладающие мощным зарядом, плохо растворяются в липоидах и остаются в водной фазе организма, преимущественно в плазме крови и во внеклеточной жидкости. Поскольку у новорожденных внеклеточной жидкости больше, чем у старших детей и взрослых, то полярное вещество подвергается разведению в большем объеме жидкости, создавая меньшие его концентрации. К этому же приводит медленное всасывание из желудочно-кишечного тракта.

Если же вещество хорошо растворимо в липоидах (малополярно, неионизировано), то оно у взрослых и старших детей легко проникает в подкожную или околопочечную жировую клетчатку, связывается с белками скелетных мышц, и в водной фазе плазмы и внеклеточной жидкости его концентрация невелика. У новорожденных же (и грудных) детей в связи с небольшим содержанием жира в организме и меньшей массой скелетных мышц (т. е. белковой ткани) такие вещества меньше уходят в ткани. В результате в плазме крови новорожденных липоидорастворимые вещества могут оказаться в большей концентрации, чем у старших детей и взрослых. Прекрасным примером этому служит дигоксин, концентрация которого после введения равной дозы на единицу массы тела (см. стр. 105) в плазме крови новорожденных больше, чем у старших детей и взрослых.

Все сказанное отражается на таком фармакокинетическом показателе, как «кажущийся объем распределения» (apparent distribution volume). Его определяют как частное от деления общего количества вещества в организме (в мг) на концентрацию вещества в плазме (в мг/л) и выражают в литрах на кг массы тела. Этот условный показатель указывает на количество жидкости, которое необходимо для достижения возникшей концентрации вещества в плазме. Названный объем распределения может быть и больше, и меньше естественного содержания жидкости в организме.

В зависимости от физико-химических свойств вещества и изменяющихся в процессе развития содержания воды, липидов, белков тканей и плазмы крови, проницаемости гистогематических барьеров и пр., кажущийся объем распределения разных веществ неодинаково меняется с возрастом ребенка (табл. 6), т. е. может и увеличиться, и снизиться по мере взросления.

Этот показатель очень условен. Для лучшего представления о фармакокинетике необходимы сведения о конкретном распределении вещества в отдельных тканях, жидкостях, связывании с белками и пр. Но такие сведения можно получить лишь в эксперименте на животных. У детей только в случае гибели можно определить распределение вещества в организме.



Таблица 6

**Кажущийся объем распределения (л/кг) лекарственных средств  
в постнатальной жизни человека**  
[Done A. et al., 1977]

Лекарство	Перинатальный период		Новорожденные (1 нед—1 мес)	Дети до 1 года	Дети 1—16 лет	Взрослые
	Недоношенные	Доношенные				
Диазепам		1,8			2,6	0,7—2,6
Дигоксин	7,7	6,0—8,4		15,4	16,1	5,8
Гентамицин	0,52	0,56				0,28
Канамицин	0,5—0,7	0,5—0,8	0,5—0,6			0,19
Фенобарбитал	0,68	0,94		0,81	0,61	0,7
Бутадион			0,25	0,16	0,15—0,11	0,02—0,15
Теofilлин	0,69				0,25—0,46	0,3—0,6

Из всего сказанного следует, что разные вещества распределяются в организме неодинаково, и у новорожденного не всегда так, как у взрослого. Здесь имеют значение большее содержание воды, особенно внеклеточной, меньшее содержание липидов и жира, особенно у недоношенных детей, меньший процент мышечной ткани от массы тела и пр.

Концентрация вещества в плазме крови отражает его содержание в тканях, в области реагирующих на него структур, а следовательно, и интенсивность фармакологического эффекта. Чем больше концентрация, тем выраженный эффект. В связи с этим так важно определять скорость возникновения максимальной концентрации, ее величину, длительность ее сохранения, время, за которое она снизится на 50 % (период полужизни в сыворотке —  $T^{1/2}$ ). От скорости исчезновения вещества из плазмы крови зависит выбор дозы, режима и путей введения вещества в организм. Это будет продемонстрировано в соответствующих главах на примере выбора дозы и режима назначения индометацина (см. стр. 128), сердечных гликозидов (см. стр. 103), эуфиллина (см. стр. 86), фуросемида (см. стр. 115) и других веществ.

Следует подчеркнуть, что снижение уровня вещества в плазме крови обусловлено не только проникновением его в ткани, но и элиминацией из организма.

### ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Помимо пресистемной элиминации (см. стр. 32), осуществляемой в процессе первого прохождения вещества через желудочно-кишечный тракт, печень и пр., различают системную элиминацию, посредством которой удаляется из организма вещество, находящееся в системе кровообращения, т. е. в общей



массе крови (и в тканях). Элиминация — это удаление вещества из организма путем биотрансформации и экскреции.

**Биотрансформация лекарственных средств** преимущественно происходит в печени, но достаточно интенсивна в почках, легких, стенке кишечника, обнаруживается также в сердце, мозговой и других тканях. Прежде всего вещество должно быть извлечено из крови и задержано в гепатоците (или в другой клетке). Это происходит при участии 4 типов цитозольных белков — лигандинов (Y-белков), способных захватывать органические анионы, желчные кислоты, органические катионы и нейтральные соединения. У новорожденных многих видов млекопитающих активность этих лигандинов снижена [Klinger W., 1982]. Это одна из причин медленной биотрансформации многих лекарств у новорожденных, особенно у недоношенных, детей.

Различают два основных этапа биотрансформации [Лакин К. М., Крылов Ю. Ф., 1981].

*Первый этап* осуществляется при участии монооксигеназных систем, основными компонентами которых являются цитохромы P-450 и НАДФ-Н. Цитохром P-450 назван так потому, что после взаимодействия с угарным газом, к которому он очень чувствителен, этот фермент можно определить спектрофотометрически на волне 450 нм. В результате взаимодействия с этими ферментными системами вещества подвергаются различным окислительным превращениям (окислительное деметилирование, деалкилирование, декарбоксилирование и пр.), вследствие которых возрастает их полярность и снижается способность проникать из крови в ткани. Некоторые вещества этой же системой подвергаются восстановлению (например, левомецитин).

Цитохромы P-450 — группа изоферментов, способных окислять разные ксенобиотики [Nebert D. et al., 1981], т. е. чуждые организму вещества. Они могут взаимодействовать с разными изоферментами и с разными участками их молекул (например, с гемом и с белковой частью молекулы).

Известно, что цитохромы P-450 и вся монооксигеназная система начинают функционировать у человеческого плода с 6—8-й недели; постепенно активность систем возрастает, и к моменту рождения они достаточно эффективно биотрансформируют фармакологические вещества. К тому же печень новорожденного ребенка составляет в 2 раза больший процент от массы тела, чем у взрослого человека. И все же разные изоэнзимы цитохрома P-450 (может быть, и других компонентов монооксигеназной системы) созревают неодновременно. Поэтому одни вещества скорее подвергаются окислительным превращениям, а другие — позднее. При этом разная скорость созревания биотрансформирующих систем может быть различной даже для ксенобиотиков, относящихся к одной и той же группе веществ. Например, трансформация теофиллина развивается в постнатальном периоде скорее, а кофеина — в более поздние сроки

(см. стр. 98).  
окислительному  
филлин) — нет.

Как уже бы  
стем большинс  
метаболиты, ху  
кающие в тка  
формации мн  
организм, чем

Однако по  
могут превра  
ды и эпоксид  
с биологическ  
структурным  
тами и пр.).

кратиться фу  
модействие с  
канцерогене  
турными бе  
т. е. в анти  
ских ослож  
превращать  
рекомендуе  
литов у нов

Посколь  
кализованы  
дается разл  
карствами.  
нях (почка  
могут быть  
денному ве

Лекарственн

В  
Карбамазеп  
Диэтилстиль  
Дифенин  
Гексобарбит  
Фенобарбит  
Секобарбит

Второ  
ных соедин  
кислот, а  
гими ам  
ние выс  
в воде  
болиты



(см. стр. 98). Одни вещества у новорожденных подвергаются окислительному деметилированию (этилморфин), а другие (теофиллин) — нет.

Как уже было сказано, под влиянием монооксигеназных систем большинство веществ превращается в более полярные метаболиты, хуже растворяющиеся в липидах и хуже проникающие в ткани. Поэтому уже после первого этапа биотрансформации многие вещества оказывают меньшее влияние на организм, чем исходное введенное вещество.

Однако под влиянием этих же систем некоторые вещества могут превращаться в активные метаболиты (например, N-оксиды и эпоксиды и др.), которые вступают в необратимую связь с биологически активными компонентами клеток (мембранами, структурными и ферментными белками, нуклеиновыми кислотами и пр.). В результате такого взаимодействия может прекратиться функция ферментов и развиться гибель клетки. Взаимодействие с нуклеиновыми кислотами приводит к мутагенезу, канцерогенезу или к тератогенезу. Взаимодействие со структурными белками превращает их в белки, чуждые организму, т. е. в антигены, что является причиной развития аллергических осложнений на лекарства. Поэтому вещества, способные превращаться в N-оксиды и эпоксиды, длительно назначать не рекомендуется. Интенсивность образования названных метаболитов у новорожденных мало изучена.

Поскольку монооксигеназные системы преимущественно локализованы в печени, то именно этот орган больше и повреждается различными химическими веществами, в том числе и лекарствами. Однако эти системы есть и в других органах и тканях (почках, легких, кишечнике, миокарде), поэтому и они могут быть поврежденными или sensibilizированными к введенному веществу, точнее к его метаболитам.

*Лекарственные вещества, превращающиеся в организме человека в N-оксиды и эпоксиды*

**В эпоксиды**

Карбамазепин  
Диэтилстильбэстрол  
Дифенин  
Гексобарбитал  
Фенобарбитал  
Секобарбитал

**В N-оксиды**

Фенамин  
Димедрол  
Октадин  
Имизин  
Фенотиазины  
Триметоприм

Второй этап биотрансформации состоит в образовании парных соединений с остатками глюкуроновой, серной, уксусной кислот, а также конъюгатов с глутатионом, глицином и другими аминокислотами. Итогом этого этапа является образование высокополярных метаболитов, прекрасно растворяющихся в воде и очень плохо растворяющихся в липоидах. Эти метаболиты быстро выводятся почками и очень плохо (за небольшим



исключением) проникают в ткани, т. е. образование парных соединений или конъюгатов в подавляющем большинстве случаев прекращает фармакологическую активность вещества.

Онтогенетическое развитие ферментных систем, участвующих в этих процессах, происходит неодновременно. Сульфатирование в печени прекрасно развито уже к моменту рождения, на первом месяце жизни созревает процесс метилирования, глюкуронидация (билирубина) — к концу второго месяца, конъюгация (бромсульфалеина) с глутатионом — в 3 мес, а парааминобензойной кислоты с глицином — в 6 мес [Gladtko E., Neimann G., 1975]. В ферментных системах и второго этапа биотрансформации имеют место изоэнзимы, участвующие в образовании парных эфиров или конъюгатов с разными веществами. Это показано, в частности, для глюкуронидазной системы, в которой существуют изоферменты глюкуронилтрансферазы, переносящие остаток глюкуроновой кислоты на разные вещества [Klinger W., 1982]. Неодновременное созревание изоэнзимов приводит к тому, что интенсивность второго этапа биотрансформации разных веществ у новорожденных неодинакова (табл. 7). К сожалению, конкретных данных об этом чрезвычайно мало. Трансформация большинства веществ в организме ребенка, тем более новорожденного, изучена совершенно недостаточно. Имеются лишь единичные работы, в которых исследована фармакокинетика метилксантинов (см. стр. 98), фуросемида (см. стр. 115), из которых следует, что биотрансформация лекарств у новорожденных происходит в меньшей степени, и потому с мочой у них больший процент введенного вещества выводится в неизмененном виде.

Биотрансформация лекарственных средств, как уже сказано, может происходить не только в печени, но и в других тканях, а также в крови, причем медленнее у детей раннего возраста, особенно у недоношенных, чем у старших детей и взрослых.

Интенсивность биотрансформационных процессов в печени — величина колеблющаяся даже в одном и том же возрасте. Она может меняться в зависимости от состояния гемодинамики, снабжения печени кислородом, глюкозой, от диеты, патологических ситуаций, а также под влиянием эндогенных и экзогенных веществ. В обзоре R. Williams, L. Benet (1980) приведены сведения о снижении скорости элиминации многих лекарств печенью при ее патологии. К тому же при заболеваниях печени снижается синтез альбуминов и их содержание в плазме крови, в результате уменьшается связанная фракция и резко возрастает свободная фракция лекарственного вещества в крови, например свободная фракция диазепама (на 65—210 %), амobarбитала (на 38 %), хинидина (на 300 %), пропранолола (на 38 %) и др.

Подобных сведений об изменении скорости элиминации печенью и изменении процента свободной фракции в плазме кро-



ви при патологии печени у новорожденного нет. Однако, учитывая ее незрелость в этом возрасте, можно думать, что при нарушении функции печени у новорожденных биотрансформация и лекарств, и эндогенных метаболитов может быть снижена в еще большей степени, чем у старших детей; возрастает и свободная фракция лекарств в крови, что не может не отразиться на их распределении.

Таблица 7

Метаболиты некоторых лекарств, выделяемые с мочой  
детей разного возраста и взрослых  
[Done A. et al., 1977]

(метаболиты в моче выражены либо в % от введенной дозы — парацетамол, ПАБК, натрия бензоат, левомецетин, диазепам, либо в % от всех извлеченных метаболитов — остальные)

Лекарство	Метаболит	Длительность наблюдения	Новорожденный		До 1 года	1—16 лет	Взрослый
			недоношенный	доношенный			
Парацетамол	Неизмененный	36 ч	3			4	2
	Глюкуронид		17			32—47	50
	Сульфат		50			45—30	30
Салицилат	Неизмененный	10—70 ч	2				14
	Конъюгат с глицином		76				50
	Глюкуронид		0				5—10
Парааминобензойная кислота (ПАБК)	Неизмененная	24 ч	3	2	4	16	
	Ацетат		27	22	36	16	
	Глюкуронид		7	19	18	17	
	Глицина конъюгат		13	27	28	47	
Натрия бензоат	Глицина конъюгат	6 ч	3	5	11	24	
Левомецетин	Неизмененный	24 ч		5—10			5—15
	Глюкуронид			50			85—95
Диазепам	Неизмененный	24 ч	0,05	0,05		0,02	
	N-деметилированный		0,06	0,17		0,05	
	Глюкуронид		1,0	1,4		4,4	
	Гидроксилированный		0	0,3		1,5	
Фенобарбитал	Неизмененный	72—192 ч		42—72			10—25
	Гидроксилированный			19—26			равномерно
	Сульфат			10—32			распределены
Ксикаин	Неизмененный	0—30 ч		71			11
	N-деметилированный			22			7
	Глюкуронид			7			82
Дигоксин	Неизмененный	5 дней		100			74—90



Существует ряд лекарств, которые способны угнетать функцию печени. К ним относятся: левомецетин, эритромицин, триацетилолеандомицин, тетрациклин, аминазин, натрия парааминосалицилат, индометацин, новобиоцин, прегнандиол и некоторые другие. На их фоне удлиняется пребывание в организме других одновременно введенных лекарств. Это может иметь существенное значение для веществ с небольшой шириной терапевтического действия; например, на фоне эритромицина снижается инаktivация теофиллина, возрастает его концентрация в крови, и обычные его дозы могут привести к интоксикации ребенка, особенно новорожденного.

Вместе с тем есть ряд лекарств, которые обладают способностью индуцировать синтез ферментов в печени, особенно цитохрома Р-450. К ним относятся: фенобарбитал, дифенин, бутадиион, амидопирин, мепротан, камфора, кофеин, теофиллин, рифампицин, ноксирон, хлордиазепоксид и ряд других [Nebert D. et al., 1981]. Эти же вещества могут повысить активность ферментов второго этапа метаболизма в печени [Klinger W., 1982].

Практическое значение в основном получило применение фенобарбитала, назначаемого для профилактики и лечения гипербилирубинемий (см. стр. 147). Под влиянием этих индукторов происходит дерепрессия соответствующих генов и увеличивается синтез ферментов. У взрослых этот эффект может сохраняться длительно, а в раннем возрасте активность ферментов может возрастать до уровня взрослых, а затем снова снижается до уровня, характерного для данного возраста. W. Klinger (1973) полагает, что репрессор снова угнетает синтез ферментов и созревание продолжается со скоростью, свойственной данному виду.

Способность индукторов ускорять инаktivацию одновременно назначенных лекарств (например, витамина D) следует учитывать при использовании у новорожденных фенобарбитала в качестве успокаивающего и противосудорожного средства, амидопирин — в качестве жаропонижающего.

**Экскреция лекарств почками** происходит путем фильтрации в клубочках и активной секреции в канальцах. Оба процесса у новорожденных осуществляются в значительно меньшей степени, чем у старших детей и взрослых.

В клубочках почек новорожденных эпителий — цилиндрический, а не плоский, как у взрослых. Он представляет большее затруднение для фильтрации. К тому же у новорожденных кровоснабжение почек меньше, чем у взрослых. Они получают 5—6 % вместо 15—25 % (у взрослых) объема сердечного выброса крови. Это связано и с меньшим артериальным давлением крови у новорожденных, и с большей резистентностью почечных сосудов. Исследования на животных разных видов показали, что в период новорожденности сосуды почек характеризуются

высокой резистентностью к суживающим в кровоснабжение шая активность д иметь значение д gie J. et al., 1975 функция по потребности, н ских состоянии ществ.

О процессе ф тинина или ину лности тела кли уровня к 50—60 к 10-му постнат дить по элимин тем фильтрации ется к 3-й неде ниям А. Г. Гин становится рав сказанного сле созревания фил все исследоват фильтрационна пени, чем в бол

Канальцеву рааминогиппур По данным ра денных, особен чем у старших этого процесса моменту рожд логии, напри мства тестирую водят неодин канальцевой с уровня. Так, Н срок достиже 2 мес, а наиб тапп (1975), ПАГК, обнар гается в 2—3

О развити выделительно А. Г. Гинеци этот процесс гается в нача



высокой резистентностью и высокой чувствительностью к сосудосуживающим веществам [Hook J., Bailie M., 1979]. Меньшее кровоснабжение корковой части почек новорожденных и меньшая активность  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФазы в петле нефрона может иметь значение для замедленной у них экскреции натрия [Loggie J. et al., 1975].

Функция почек новорожденных адекватна нормальным его потребностям, но оказывается недостаточной при патологических состояниях и назначении различных экзогенных веществ.

О процессе фильтрации в почках судят по экскреции креатинина или инулина. У ребенка при расчете на единицу поверхности тела клиренс инулина достигает половины взрослого уровня к 50—60-му дню, а при расчете на клеточную массу — к 10-му постнатальному дню [Bräunlich H., 1973]. Если же судить по элиминации тиосульфата, на 80 % выделяющегося путем фильтрации, то постоянный уровень фильтрации достигается к 3-й неделе [Gladtkе E., Heimann G., 1975]. По наблюдениям А. Г. Гинецинского (1964), фильтрация в почках детей становится равной взрослым к концу первого года жизни. Из сказанного следует, что существуют разные мнения о скорости созревания фильтрационной способности почек у детей. Однако все исследователи едины в том, что сразу после рождения фильтрационная функция почек осуществляется в меньшей степени, чем в более старшем возрасте.

Канальцевую секрецию обычно оценивают по клиренсу парааминогиппуровой кислоты (ПАГК) и фенолового красного. По данным разных авторов, клиренс этих веществ у новорожденных, особенно у недоношенных, тоже значительно меньше, чем у старших детей и взрослых. Достижение взрослого уровня этого процесса зависит и от степени доношенности ребенка к моменту рождения, и от наличия или отсутствия у него патологии, например гипоксии в перинатальный период, и от качества тестирующего вещества и пр. Поэтому разные авторы приводят неодинаковые сведения об интенсивности созревания канальцевой функции почек и о сроках достижения взрослого уровня. Так, Н. Bräunlich (1973) отмечает, что наиболее ранний срок достижения взрослого уровня канальцевой секреции — 2 мес, а наиболее поздний срок — 2 года. Е. Gladtkе, G. Heimann (1975), используя в качестве тестирующего вещества ПАГК, обнаружили, что взрослый уровень его клиренса достигается в 2—3 мес, а клиренс тиосульфата — в 5—6 мес.

О развитии процесса реабсорбции, которая сказывается на выделительной функции почек, судят по реабсорбции глюкозы. А. Г. Гинецинский (1964) считал, что у новорожденных детей этот процесс развит недостаточно, и взрослый его уровень достигается в начале второго года жизни.



Все приведенные данные имеют ориентировочное значение, так как любая присоединившаяся патология может нарушить развитие почечной функции. Так, G. Zwaska и соавт. (1980) показали, что перинатальная гипоксия резко нарушает функцию почек у недоношенных новорожденных, которая не достигает соответствующей возрасту нормы даже к 50-му дню после рождения.

Медленно осуществляемые процессы фильтрации и канальцевой секреции являются причинами замедленной экскреции введенного вещества почками и, следовательно, возникновения более высоких и/или длительнее сохраняющихся высоких его концентраций в плазме крови. Вместе с тем меньше развитый процесс реабсорбции в канальцах может несколько компенсировать это и ускорить выведение вещества с мочой. Все названные явления имеют для экскреции разных веществ неодинаковое

Таблица 8

Экскреция с мочой введенных  
внутримышечно стрептомицина  
и канамицина у детей и взрослых  
[Sereni F., Principi N., 1968]

Антибиотик	Время наблюдения, ч	Величина экскреции, %, от введенной дозы	
		Недоно- шенные дети	Взрослые
Стрептомицин	12	29	70
Канамицин	12	20	65

значения, поэтому заранее предвидеть скорость экскреции почками новорожденных конкретного вещества невозможно, ее надо определить. Все же большинство лекарственных веществ выводится почками новорожденных медленнее, чем у более старших детей. Это может иметь разное значение для эффективности вещества в зависимости от «места» его действия. Если оно оказывает влияние на внепочечные ткани, то длительно сохраняющаяся в крови эффективная концентрация вещества может способствовать возникновению более выраженного и даже токсического эффекта. Если же вещество воздействует на почки, то медленное накопление его в почечной ткани задерживает развитие диуретического эффекта, и сам эффект может быть меньше. Примером являются замедленное развитие и большая длительность мочегонного эффекта фуросемида у новорожденных (см. стр. 116).

Из сказанного следует, что вещества, преимущественно элиминирующие путем почечной экскреции, у новорожденных выводятся медленнее, чем у взрослых, поэтому им надо эти вещества вводить реже. К таким лекарственным веществам относятся: ампициллин, карбенициллин, цефалотин, цефазолин, стрептомицин, тетрациклин, гентамицин, канамицин, неомицин, ванкомицин, тобрамицин, новокаиномид, дигоксин, метотрексат, метилдофа.

Особенно  
7-10 дней  
даже на п  
ния разны  
К сожа  
ществ поч  
лена, а с  
адекватно

Период полу

Антиби

Бензилпени  
Ампицилли  
Метицилли

Период п

Лекарс

Амидопирин  
Бутадион  
Индометацин  
Диазепам

За пос  
тельствую  
бранах по  
возраста  
ПАГК и  
1979]. К  
ны, феноб  
существен  
фенобарби  
ке, которо  
оксациллин



Особенно замедленно выведение лекарств почками в первые 7—10 дней жизни (табл. 8). Здесь следует подчеркнуть, что даже на протяжении первого месяца жизни скорость выведения разных веществ увеличивается неодинаково (табл. 9).

К сожалению, скорость экскреции многих лекарственных веществ почками детей, особенно новорожденных, еще не определена, а соответствующие знания совершенно необходимы для адекватного выбора доз и режимов введения лекарств.

Таблица 9

Период полувыведения (ч) антибиотиков у детей разного возраста и у взрослых  
[Абраменко Л. И., 1974; McCracken G., 1974]

Антибиотики	Возраст детей				Взрослые
	меньше 1 нед	1—2 нед	2—4 нед	3—6 мес	
Бензилпенициллин	3,2	1,7	1,4	0,62	0,4—0,6
Ампициллин	4,0	2,3—2,8	1,0—1,7	0,78	0,6—1,0
Метициллин	3,3—1,3	0,9	0,8		0,7

Таблица 10

Период полувыведения лекарств из плазмы крови новорожденного ребенка и взрослого человека

[Rane S., Tomson G., 1980]

Лекарство	Период полувыведения, ч		Лекарство	Период полувыведения, ч	
	Новорожденные	Взрослые		Новорожденные	Взрослые
Амидопирин	30—40	2—4	Дифенин	21	11—29
Бутадион	21—34	12—30	Карбамазепин	8—28	21—36
Индометацин	14—20	2—11	Бутамид	10—40	4,4—9
Диазепам	25—100	15—25	Теofilлин	24—36	3—9

За последнее время накопилось достаточно данных, свидетельствующих о существовании веществ, индуцирующих в мембранах почечных канальцев животных раннего постнатального возраста какие-то компоненты, которые облегчают транспорт ПАГК и некоторых других веществ [Hook B., Bailie M. D., 1979]. К таким индуцирующим веществам относят пенициллины, фенобарбитал, бензпирен. Для педиатрической практики существенное значение имеет такое свойство пенициллинов и фенобарбитала. G. Schwartz и соавт. (1976) сообщили о ребенке, которому по поводу стафилококковой инфекции назначали оксациллин (150 мг/(кг·сут) 4 дня) и фенобарбитал (6—



10 мг/(кг·сут)) в связи с присоединившимися судорогами. Не получив эффекта от оксациллина, ребенку назначили диклоксациллин в дозе 100—150 мг/(кг·сут). При этом не удалось получить ни эффективной концентрации антибиотика в крови, ни положительного терапевтического действия. Доза 175 мг/(кг·сут) вызвала понос. Только после назначения пробенецида, угнетающего почечную экскрецию кислых веществ (в том числе пенициллинов), удалось достичь необходимой концентрации диклоксациллина в крови ребенка и ликвидации инфекции.

Результатом замедленной элиминации лекарств как печенью, так и почками новорожденных является удлинённый полупериод их пребывания в организме (табл. 10).

#### Глава 4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ БОРЬБЫ С ГИПОКСИЕЙ И АЦИДОЗОМ

Из-за снижения транспорта электронов в дыхательной цепи, биосинтеза АТФ и креатинфосфата в тканях развивается дефицит энергии. В результате снижается поляризация клеточных мембран (основа их активности), повышается проницаемость цитоплазматических и лизосомальных мембран, что приводит к выходу ионов калия и ферментов в межклеточную жидкость и протеолитических ферментов из лизосом внутри клеток. В крови животных с тяжелой гипоксией обнаружен полипептид, разобщающий окисление от фосфорилирования и вызывающий немедленную гибель при внутривенном введении другим животным [Корпачев В. Г. и др. — цит. по Гуревичу А. М., 1979].

Тяжелая гипоксия нарушает функцию ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ведет к развитию надпочечниковой недостаточности, шоку, к метаболическому ацидозу. В результате исчезает постоянство внутренней среды, снижается жизнеспособность организма.

В основе лечения детей, родившихся в гипоксии, а также детей, у которых она развилась вскоре после рождения, находится оксигенотерапия. Помимо нее, можно назначать лекарственные средства, способствующие устранению метаболического ацидоза и переживанию тканей в условиях гипоксии. Таких средств много, их делят на основе преимущественного механизма действия на несколько групп, но это условно: почти каждое вещество обладает несколькими механизмами действия и может быть отнесено к разным группам. Не каждое вещество, повышающее устойчивость к гипоксии, можно назначать новорожденному, особенно в сочетании с оксигенотерапией.

**Оксигенотерапия.** Согласно Ю. Ф. Исакову и соавт. (1981), ингаляции кислорода могут оказывать лечебное действие, так



как: корректируют большинство видов гипоксии, особенно демонстративно гипоксемию; повышают  $pO_2$  в крови и тканях, что способствует улучшению функции печени, почек, усиливает реакцию организма на сердечные гликозиды, мочегонные, глюкозу, инсулин и ряд других лекарственных средств; во многих случаях создают положительное рефлекторное воздействие на тонус сосудов, бронхов, кишечника и пр.

Способы подачи кислорода новорожденному: через воронку, расположенную у рта, носовые катетеры и «усы», пластиковые маски, лицевые и общие палатки (кувезы). В последнее десятилетие самое широкое распространение в неонатологии получила вспомогательная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях (ДППДВП, иногда его называют дыханием с положительным давлением в конце выдоха — ДПДКВ).

В настоящее время считается, что новорожденным и недоношенным детям следует избегать ингаляции чистого кислорода; 80 % кислород показан не более 2—3 ч, 60 % кислород — в течение 6—10 ч, а более длительные ингаляции желательно проводить не более чем 30 % смесью кислорода с воздухом или гелием<sup>1</sup>. Комбинация с гелием, с одной стороны, лучше, так как он легче воздуха (в 7 раз), меньше растворим в воде (в 2,2 раза), лучше проходит по дыхательным путям, даже при сужении их просвета, облегчает диффузию в альвеолах кислорода (в 1,5 раза) в кровь и углекислоты из крови. С другой стороны, применение кислородно-гелиевых смесей увеличивает опасность образования ателектазов [Исаков Ю. Ф. и др., 1981].

Обратим внимание на два аспекта ингаляций и оксигенотерапии: температуру и влажность. Новорожденным с патологией органов дыхания (пневмонии, пневмопатии) необходим подогрев ингалируемого газа по крайней мере до температуры окружающего воздуха (не менее 24 °С, а недоношенным — в зависимости от температуры в кувезе), ибо холодная воздушно-кислородная смесь может быть причиной охлаждения ребенка, усиления легочной гипертензии.

Сухой кислород (в меньшей степени сухой воздух) повреждает слизистую оболочку дыхательных путей, замедляет эвакуацию секрета за счет ухудшения функции реснитчатого эпителия, способствует спадению альвеол (повреждает альвеолоциты, секретирующие сурфактант). При 80—100 % увлажнении период безопасного применения высоких концентраций кислорода удлиняется в 3—4 раза по сравнению с таковым при ингаляции сухой газовой смеси. О методах увлажнения кислорода, способах водно-кислородной терапии можно прочесть в вышеупомянутой книге Ю. Ф. Исакова и соавт. (1981), в монографии В. А. Еренкова (1975).

<sup>1</sup>  $O_2$  должен иметь 80—100 % увлажнение.



Детям с отеком легких, ателектазами кислород предварительно пропускают через раствор глицерина в боржоме или изотоническом растворе натрия хлорида (в соотношении 1:5).

В неонатальном периоде кислород используют и под повышенным давлением — гипербарическая оксигенация (ГО) [Кравцов В. И., 1972; Байбородов Б. Д., 1976 и др.]; она показана новорожденным с тяжелой сердечной недостаточностью (особенно на фоне пороков сердца). Проводя ГО, рассчитывают на повышение физического растворения кислорода в водной фазе крови. Однако при проведении ГО врач лишен возможности контролировать содержание кислорода в крови, а это является непременным условием эффективности и безопасности оксигенотерапии у новорожденных, так как гипероксия для мозга и других тканей так же опасна, как и гипоксия.

С. Г. Бэбсон и соавт. (1979) указывают, что при длительной подаче очень незрелым детям кислорода в концентрации выше 25 % необходимо измерять его напряжение в крови, чтобы предупредить чрезмерное насыщение крови кислородом (более 70 мм рт. ст. в аорте, более 45 мм рт. ст. в артериализированной капиллярной крови). С этой точки зрения совершенно неопасна подача кислорода с помощью лицевой воронки, так как его концентрация во вдыхаемом воздухе не превышает 25 %. Любые другие методы (маска, палатка и пр.) требуют дозирования кислорода во вдыхаемой смеси и непременного контроля  $pO_2$  крови (в случае длительной оксигенотерапии).

Особенно велика опасность гипероксии у реанимированных после длительной гипоксии детей [Гуревич А. М., 1979; Неговский В. А. и др., 1979]. Вдыхание чистого кислорода или газовых смесей с высоким его содержанием (более 40 %) приводит к токсическому действию на легкие, сетчатку глаза и ЦНС [Жиронкин А. Г., 1972; Березин И. П., 1974; Исаков Ю. Ф. и др., 1981].

Большинство молекул кислорода используется системой цитохромов в тканях, однако при избыточном поступлении в организм из него могут образоваться супероксидный анион  $O_2^-$  и ионизирующие формы, например  $\cdot(OH)NO$ , и др. Эти свободные радикалы быстро взаимодействуют с различными субстратами и повреждают ткани. В частности, они взаимодействуют с липидами мембран, образуя перекиси, повреждающие и сами мембраны, и интерстициальные структуры тканей, нарушают активность кофакторов различных ферментов, в частности ферментов, содержащих сульфгидрильные группы, инактивируя или подавляя их функцию. В итоге клетки могут погибнуть. Повышенные концентрации кислорода вызывают воспаление легочной ткани, гиперемию, подавление образования сурфактанта (и этим могут спровоцировать спадение альвеол). Иными словами, высокие концентрации кислорода способны ухудшить процесс газообмена в легочной ткани. Если же дыхание производится под



повышенным давлением, то может присоединиться еще разрыв альвеол, особенно у недоношенных детей с незрелыми легкими, приводя к возникновению пневмоторакса и пр. Имеется связь между интенсивной оксигенацией и возникновением кровоизлияний в легкие [Fekete M. et al., 1977].

Давно обнаружено, что чем дольше производится вдыхание высоких концентраций кислорода (выше 80 %), особенно в сочетании с повышенным давлением на вдохе (выше 25—30 см вод. ст.), тем чаще развивается затем бронхолегочная дисплазия, последствия которой чрезвычайно тяжелы. Особенно опасно возникновение этой дисплазии у недоношенных детей с массой тела при рождении меньше 1000,0. Летальность от бронхолегочной дисплазии зависит от степени поражения легких; при IV степени гибнет около 39 % детей. У выживших остаются сердечно-сосудистая патология, сохраняющаяся месяцы и даже годы, предрасположение к инфицированию дыхательных путей [Northway W., 1979].

Вероятно, стоит упомянуть о высказывании Э. Поттер (1971): «Мне кажется знаменательным тот факт, что гиалиновые мембраны редко наблюдаются в тех районах земного шара, где не применяется кислород. Сокращение использования кислорода в нашей клинике привело к снижению в 4 раза частоты обнаружения гиалиновых мембран на секции. Кроме того, степень распространенности гиалиновых мембран у многих детей, умерших при наличии данного феномена, была значительно уменьшена, и основную патологическую картину составляли ателектазы».

Вдыхание высоких концентраций кислорода особенно опасно у недоношенных детей с гестационным возрастом меньше 8 мес. У них может произойти повреждение мелких сосудов сетчатки, возникновение их длительного спазма, который сменяется облитерацией артериол и капилляров. Оставшиеся сосуды затем начинают пролиферировать, вырастают в стекловидное тело. Вновь образовавшиеся сосуды характеризуются высокой проницаемостью, развиваются отек и геморрагии. Итогом всех этих процессов является ретролентальная фиброплазия, приводящая к полной или частичной слепоте.

Профилактика таких осложнений заключается прежде всего в использовании кислорода во вдыхаемой газовой смеси не выше 40 %, более высокие его концентрации допускаются лишь на короткие промежутки времени.

Токсическое действие кислорода на головной мозг приводит к повреждению целых его структур, отдельных нейронов и/или их мембран. Это проявляется в судорогах и последующих парезах и параличах, возникающих из-за морфологических и функциональных нарушений в ЦНС.

Е. А. Мухин и соавт. (1978) приводят перечень лекарств, после введения которых токсичность кислорода в условиях ГО



снижается (барбитураты, аминазин, диазепам, анаприлин, фен-толамин, глутаминовая кислота, гидрокарбонат натрия, трисамин, аминалон, витамины Е, В<sub>6</sub>, С, кальция хлорид, магния сульфат, поляризующая смесь Лабори) или повышается (морфин и другие наркотические анальгетики, атропин и прозерин, глюкокортикоиды, гормонопрепараты щитовидной железы, адреналин и адреномиметические средства — норадреналин, мезатон).

Из лекарственных средств, способных предотвратить повреждение легких, глаз и, вероятно, ЦНС, следует назвать витамин Е —  $\alpha$ -токоферол (см. стр. 170).

Для профилактики и лечения ретролентальной фиброплазии у детей, подвергшихся вдыханию высоких концентраций кислорода, витамин Е назначают сразу же после (а лучше до) такого лечения и продолжают прием его в течение нескольких месяцев. Это позволяет [Johnson L. et al., 1974] достоверно снизить развитие ретролентальной фиброплазии (см. стр. 171).

Для профилактики бронхолегочной дисплазии R. A. Ehgenkranz и соавт. (1979) попытались использовать витамин Е у недоношенных детей. Они назначали его детям с синдромом дыхательных расстройств (предрасполагающим к развитию дисплазии) внутримышечно по 20 мг/кг 4 раза через 24 ч, еще одну дозу — на 7-й день, а затем 2 раза в неделю до тех пор, пока ребенок получал дополнительно кислород. В крови таких детей витамин Е обнаружен в концентрации 1,3—3,2 мг/дл (т. е. выше, чем у взрослых), сохранявшейся в течение 92 ч после отмены препарата. В одной серии наблюдений авторы получили хорошие результаты: у 6 из 13 детей контрольной группы, получавших кислород более 250 ч, развились рентгенологические признаки бронхолегочной дисплазии, 4 из них погибли. Ни у одного из 9 детей, получавших витамин Е и тоже вдыхавших кислород на протяжении 250 ч и больше, признаков этой патологии не было, все дети выжили. Во второй серии наблюдений авторы не получили четких результатов. Видимо, нужны дальнейшие наблюдения, поиск оптимального режима назначения и витамина, и других лекарственных средств при данной патологии.

Для профилактики бронхолегочной дисплазии A. Rooklin и соавт. (1979) попытались использовать аминофиллин (эуфиллин по 7 мг/кг внутривенно в течение 20 мин), исходя из его бронхолитических свойств и наличия спазма гипертрофированной гладкой мускулатуры мелких бронхов при бронхолегочной дисплазии. У детей в возрасте до 30 дней авторы обнаружили увеличение податливости легких на 153—294 % и снижение инспираторной и экспираторной резистентности дыхательных путей. У детей старше 30 дней такого эффекта не было, что авторы связывают с возможностью развития к этому сроку фиброза легких.

Миотропное действие теофиллина распространяется не только на бронхи, но и на сосуды. Может быть, профилактическое назначение теофиллина (внутривенное) сможет предотвратить и



спазм сосудов сетчатки, а следовательно, и развитие ретролентальной фиброплазии?

Назначая эуфиллин (или теофиллин), надо иметь в виду, что у него узкая терапевтическая широта действия (см. стр. 96), и он способен раскрыть или поддерживать в открытом состоянии артериальный проток у недоношенных детей в первые дни жизни.

Назначая ингаляции кислорода, обычно заботятся о проходимости дыхательных путей, о разжижении имеющейся там густой слизи. Для этой цели используют ингаляции теплых ( $30-35^{\circ}\text{C}$ ) щелочных растворов: 1—2 % раствор натрия гидрокарбоната или боржома с добавлением глицерина ( $\frac{1}{5}-\frac{1}{4}$  от общего объема жидкости). Ингаляция теплых влажных паров усиливает активность мерцательного эпителия. Щелочные растворы способны разжижать слизь, а глицерин, повышая осмотическое давление, увеличивает поступление жидкости в просвет бронхов. Все это способствует разжижению содержимого бронхов, уменьшает слипание их поверхностей и облегчает прохождение воздуха по дыхательным путям.

Иногда встречаются рекомендации использовать ингаляции растворов эуфиллина и/или эфедрина. При этом не приводится каких-либо сведений об эффективности такого лечения. Между тем есть возражения против их применения. Нарушения дыхания у новорожденного, родившегося в асфиксии, обычно являются следствием набухания слизистой оболочки бронхов (просвет которых и без того очень узок в этом возрасте) и спазма сосудов легких. Спазм же гладкой мускулатуры бронхов мало вероятен, поскольку у новорожденных, особенно у недоношенных, гладкие мышцы бронхов еще плохо развиты. Даже у более старших детей (1—18 мес) бронхолитические средства мало эффективны при нарушениях проходимости бронхов. Поэтому основное внимание должно быть направлено на устранение набухания слизистой оболочки бронхов и расширение спазмированных сосудов легких. Эфедрин, повышая активность адреналина и норадреналина, суживает сосуды слизистых оболочек и может уменьшить их набухание, но одновременно вызывает отчетливое сужение сосудов легких. Какой из этих эффектов преобладает у новорожденного, пока неизвестно. Теофиллин, содержащийся в эуфиллине, способен устранить спазм сосудов легких, но при ингаляционном способе введения вызывает раздражение слизистой оболочки, приводя к ее набуханию. Поэтому таким способом эуфиллин никогда не назначают детям с нарушениями проходимости дыхательных путей. Вряд ли целесообразно назначать ингаляции эуфиллина и у новорожденных.

Хорошо расширяет сосуды легких нитроглицерин. Но его пока у новорожденных не применяют.

**Лекарственные вещества, устраняющие метаболический ацидоз.** Ацидоз — часто встречающееся у новорожденных нарушение



ние кислотно-основного состояния (КОС). Он может быть дыхательным, метаболическим и комбинированным.

Дыхательный ацидоз — следствие накопления в крови  $\text{CO}_2$  из-за нарушения дыхания, возникшего при неполном расправлении легких, особенно у недоношенных, недостатке сурфактанта, развитии синдрома дыхательных расстройств, в частности болезни гиалиновых мембран и пр.

Метаболический ацидоз преимущественно является следствием расстройства функции сердечно-сосудистой системы, накопления в крови избытка кислот, дефицита оснований. Длительный выраженный ацидоз, возникший по любой причине, ведет к появлению порочного круга, так как приводит к дальнейшему ухудшению функции сердечно-сосудистой системы, падению кровотока, кровоснабжения мозга, активности структур, регулирующих дыхание и сердечно-сосудистую систему. Так, ацидоз нарушает энергообеспеченность клеток, в результате падает активность  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -АТФазы, что препятствует возврату калия из внеклеточной жидкости в клетку и способствует гипокалиемии, т. е. обеднению тканей калием. Одновременно нарушается и «выталкивание» из клеток ионов натрия, попавших туда в момент возбуждения мембран. В итоге, в клетке развивается и гипернатриемия, способствующая ее отеку. Часть вышедшего калия замещается ионами водорода, что является причиной внутриклеточного ацидоза;  $\frac{2}{3}$  потери клеткой калия замещается натрием, а  $\frac{1}{3}$  — ионом водорода. Такие изменения в ионном составе клетки быстро развиваются в миокарде, падает работа сердца, ухудшая кровоснабжение всех тканей. Считается, что при рН ниже 7,25 возникает спазм сосудов малого круга и легочная гипертензия, при рН ниже 7,2 — спазм артериол почечных клубочков, а при рН ниже 7,1 угнетается сократимость миокарда и развиваются тяжелые расстройства мозгового кровообращения.

Для ликвидации ацидоза прежде всего необходимо устранить его причину: бороться с гиповентиляцией, до рождения недоношенного ребенка позаботиться об активизации синтеза сурфактанта (см. стр. 83), при наличии чрезмерно открытого артериального протока применить консервативный (см. стр. 123) или хирургический методы лечения, ликвидировать сердечно-сосудистую недостаточность (см. стр. 102), гиповолемию, нормализовать реологические показатели крови, поддерживать в пределах нормальных величин электролитный, углеводный балансы (см. стр. 133).

В процессе выполнения этих мероприятий и после их завершения можно назначать средства, улучшающие дыхание тканей, способствующие выживанию в условиях гипоксии, а в наиболее тяжелых случаях, не поддающихся обычной терапии, например при реанимации ребенка, находящегося в состоянии клиниче-



ской смерти, назначить антиацидотические средства, нейтрализующие ионы водорода.

Образующийся из натрия гидрокарбоната бикарбонатный анион функционирует в качестве буфера. Он связывает ион водорода, образуя угольную кислоту, которая превращается в воду и углекислоту, удаляемую из организма в процессе дыхания. К сожалению, бикарбонатный анион «убирает» ионы водорода только из внеклеточной жидкости, так как в клетку он не проникает, поэтому внутриклеточный ацидоз не ликвидирует.

К использованию натрия гидрокарбоната при выхаживании новорожденных отношение неодинаковое. Одни авторы применяют его широко, а другие назначают лишь в очень тяжелых случаях.

Так, Г. М. Савельева (1981) считает необходимым применять его растворы (в сочетании с растворами глюкозы и кокарбоксилазы) не только при рождении детей в асфиксии, но и детям, родившимся в удовлетворительном состоянии, но перенесшим внутриутробную хроническую гипоксию (запоздалые роды, дети от матерей с сахарным диабетом, с гемолитической болезнью). По мнению автора, у таких детей истощены компенсаторные возможности, поэтому у них легко развивается метаболический ацидоз. Г. М. Савельева (1981) рекомендует назначать натрия гидрокарбонат у новорожденных с тяжелым ацидозом в виде 7,5 % раствора, содержащего в 1 мл 1 ммоль. Поскольку рН этого раствора (7,8) значительно превышает рН плазмы крови, то перед введением в вену пуповины его разводят равным объемом 10 % раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия. Ш. Б. Коронес (1981) рекомендует сначала ввести  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  необходимого данному ребенку количества, полученного после смешения раствора, в вену пуповины в течение 2—5 мин, а остальное затем ввести внутривенно капельно.

Только что названные авторы, сообщая о необходимости назначения натрия гидрокарбоната, не приводят клинических результатов и их анализа, подтверждающих необходимость назначения препарата.

Мы применяли натрия гидрокарбонат вместе с введением глюкозо-витамино-энергетического комплекса в вену пуповины у новорожденных с асфиксией в следующей прописи [Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1979] (табл. 11).

Растворы натрия гидрокарбоната и кокарбоксилазы вводят в одном шприце, глюкозу и аскорбиновую кислоту с преднизолоном — в другом, раствор кальция — в третьем. Эффективность лечения проанализирована аспирантом кафедры В. А. Патрушевым (1975). В сопоставимых группах детей вливание натрия гидрокарбоната и глюкозо-витамино-энергетического комплекса вместе с реанимационными мероприятиями приводило к досто-



верно более ранней коррекции патологического ацидоза, гиперлактатацидемии.

Таблица 11

Лекарственные средства, вводимые в пупочную вену при асфиксии

Вещество	Асфиксия	
	легкая	тяжелая
4 % раствор натрия гидрокарбоната	2—3 мл/кг	4—5 мл/кг
Кислота аскорбиновая	100 мг	150 мг
Кокарбоксилаза	25 мг	50 мг
Преднизолон	Не вводят	1—2 мг/кг
Кальция глюконат (10 % раствор)	Не вводят	1 мл/кг
Глюкоза (10 % раствор)	2—3 мл/кг	5 мл/кг

Постепенно накапливается все больше сообщений о неэффективности и опасности назначения натрия гидрокарбоната новорожденным.

Так, А. Eidelman, J. Hobbs (1978) обращают внимание на то, что вливание натрия гидрокарбоната в дозе 3 мэкв/кг приводит к образованию 0,43 ммоль/кг  $\text{CO}_2$ . Эндогенная продукция  $\text{CO}_2$  примерно равна 0,3 ммоль/(кг·мин), т. е. введение названного выше количества натрия гидрокарбоната приводит к образованию количества углекислоты, которое вырабатывается в организме за 1½ мин. В результате, особенно при нарушении дыхания, вливание этого раствора приводит к возрастанию парциального давления углекислоты в плазме крови на 2,0 кПа.

По наблюдению J. Evans и соавт. (1970) и А. Corbet и соавт. (1977), вливание растворов натрия гидрокарбоната мешало исправлению низких величин рН у детей, родившихся в гипоксии, и результат после его назначения был не лучше, чем от вливания раствора глюкозы (табл. 12).

Таблица 12

Результат вливания раствора гидрокарбоната натрия и глюкозы на выживание новорожденных детей, находившихся в состоянии ацидоза

[Corbet A. et al., 1977]

Терапия	Число наблюдений	Летальность		Внутричерепные геморрагии, %	
		общая	при БГМ, %	всего	при БГМ
10 % раствор глюкозы + + 5—15 мл 1 ммоль/л гидрокарбоната натрия	30	13 (43 %)	50	23	33
10 % раствор глюкозы	32	10 (31 %)	42	19	26

Примечание БГМ — болезнь гиалиновых мембран.



За последние годы обратили внимание и на высокую осмо-  
тичность растворов натрия гидрокарбоната; у 4 % --- 952 мосм/л,  
а у 7,5 % — 1400 мосм/л. Вливание этих растворов повышает  
осмотичность сыворотки, приводит к гипернатриемии. Гипернат-  
риемия, особенно на фоне гипоксии, может быть причиной  
внутричерепных, в том числе и внутрижелудочковых, геморра-  
гий. Об этом свидетельствуют и эксперименты на животных, и  
клинические наблюдения. Так, D. Turbeville и соавт. (1976) в  
опытах на здоровых котятах (550,0—2500,0) создавали условия  
гипоксемии (вдыханием 10 % кислорода) и гипернатриемии  
(внутриартериальное вливание 5 мл/кг (0,892 мэкв/л) раствора  
натрия гидрокарбоната) и отметили внутричерепные геморра-  
гии у животных с гипернатриемией (табл. 13).

Таблица 13

**Внутричерепные геморрагии у кошек с гипернатриемией**  
[Turbeville D. et al., 1976]

Условия эксперимента	Внутри- черепные геморра- гии	Условия эксперимента	Внутри- черепные геморра- гии
Гипоксемия+гипернатрие- мия	7/8 *	Гипоксемия+нормонат- риемия	2/8
Нормоксемия+гипернат- риемия	7/8 *	Нормоксемия+нормонат- риемия	0/8

\* По 1 животному с внутрижелудочковыми геморрагиями.

Об увеличении внутричерепных кровоизлияний у детей пос-  
ле вливаний растворов натрия гидрокарбоната сообщили, по-  
мимо названных выше A. Corbet и соавт. (1977), F. Duda  
Dykes и соавт. (1980), T. Kotlarek и соавт. (1980) и др. По на-  
блюдениям F. Kotlarek и соавт. (1980), из 15 детей, погибших  
от кровоизлияния в мозг, 5 получали гидрокарбонат натрия в  
дозе 3,5 мэкв/кг.

G. Goldstein (1979) подчеркивает, что гиперосмолярность  
плазмы особенно опасна у недоношенных детей. У них в связи  
с недостаточным развитием базальной мембраны клеток эндоте-  
лия капилляров мозга, выполняющих функцию гематоэнцефали-  
ческого барьера, гиперосмолярность плазмы в большей степени  
может привести к «открытию» гематоэнцефалического барьера,  
что и облегчает развитие внутримозговых геморрагий.

Следует учесть, что выделительная функция почек у ново-  
рожденных еще недостаточна, а ацидоз и нарушения функций  
сердечно-сосудистой системы приводят к еще большей ее недо-  
статочности. В результате введенный натрий задерживается,  
способствуя развитию отеков, в том числе отеку мозга.



Учитывая все сказанное, целый ряд авторов предостерегают от чрезмерного увлечения натрия гидрокарбонатом. Так, В. А. Михельсон и соавт. (1980) рекомендуют использовать растворы натрия гидрокарбоната лишь при неэффективности патогенетической терапии, например у детей, реанимируемых в связи с клинической смертью, при декомпенсированном ацидозе. В остальных случаях считают возможным устранять ацидоз нормализацией дыхания, сердечно-сосудистой функции и пр.

Не все согласны с тем, что вливание растворов натрия гидрокарбоната ведет к возникновению внутричерепных кровоизлияний. А. Corbet и соавт. (1977), проанализировавшие возможную связь между частотой внутричерепных кровоизлияний и введением натрия гидрокарбоната у недоношенных высокого риска, пришли к заключению об отсутствии ее. Однако F. Oski в комментарии к статье в «Ежегоднике по педиатрии» (1979) пишет: «Принимая во внимание все неблагоприятные эффекты от введения гидрокарбоната натрия, в том числе гипervолемию, гиперосмолярность, гиперкапнию, гипокальциемию и парадоксальный ацидоз спинномозговой жидкости, возникает вопрос, есть ли вообще смысл его использовать?»

Следует упомянуть и о больших колебаниях рекомендуемых доз натрия гидрокарбоната для введения новорожденным, родившимся в асфиксии. К сожалению, в большинстве монографий и руководств для расчета советуют использовать формулу K. Mellengaard и P. Astrup (1960): величину  $BE \cdot \text{массу тела}$  в кг  $\cdot 0,3 = \text{количество мл } 8,4\% \text{ раствора натрия гидрокарбоната, необходимого для введения}$ . У здорового новорожденного величина BE в пуповинной крови равна минус 10 и становится равной  $0 \pm 2$  (т. е. такой, как у взрослых) только к началу 2-й недели жизни. Это говорит о явной непригодности формулы Mellengaard — Astrup для детей 1-й недели жизни.

Клинический опыт показывает, что дети 1-й недели жизни (особенно недоношенные) гораздо хуже адаптируются даже к умеренному алкалозу, чем к ацидозу. К сожалению, авторам неоднократно приходилось видеть остановки дыхания у недоношенных на фоне или после введения 4,2% раствора натрия гидрокарбоната.

А. Eidelman, J. Hobbs (1978) считают, что необходимо вливать детям изотонический раствор гидрокарбоната натрия, разводя молярный раствор водой в 5 раз, тогда получается раствор с 300 мосм/л. Но этот раствор надо вливать в больших количествах, по 10—15 мл/кг, что тоже нежелательно, так как вместе с другими жидкостями может привести к избытку жидкости, чрезмерной нагрузке на сердечно-сосудистую систему.

Заканчивая обсуждение клинического использования натрия гидрокарбоната, следует отметить необходимость осторожного к нему отношения, назначать в случае действительно тяжелого

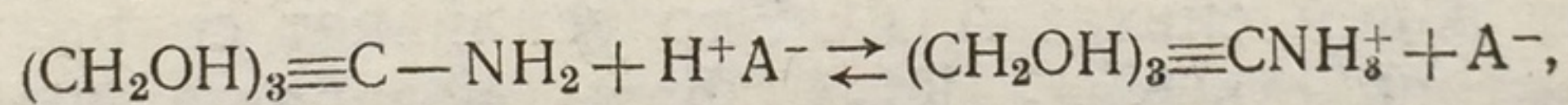


ацидоза, не поддающегося патогенетическому лечению. После его введения следует назначить фуросемид, чтобы ускорить выведение излишнего натрия из организма ребенка и этим предотвратить развитие отеков, в том числе и отека мозга.

Учитывая все сказанное, в родильных домах Ленинграда при острой легкой асфиксии в родах натрия гидрокарбонат в пупочную вену новорожденным теперь не вводят. Если нет возможности определить КОС, то указанные выше (см. стр. 60) количества натрия гидрокарбоната (после налаживания вентиляции легких) вводят лишь при средней тяжести или тяжелой гипоксии. К гипоксемии средней тяжести мы относим всех новорожденных, оценка по шкале Апгар у которых через 5 мин после рождения составляет 5—6 баллов, к тяжелой — имевших оценку по шкале Апгар через 1 мин после рождения 4 балла и ниже. У всех этих детей всегда есть патологический ацидоз (рН ниже 7,25).

Мы убеждены в том, что у детей 1-й недели жизни необходимо устранять лишь патологический метаболический ацидоз (рН менее 7,25), внося в формулу Mellengaard и Astrup модификацию, основанную на средних величинах ВЕ у здоровых детей соответствующего дня жизни. Вводить растворы натрия гидрокарбоната целесообразно внутривенно капельно или медленно в концентрации, не превышающей 2 %, и, конечно, после налаживания адекватной вентиляции легких.

Т р и с а м и н (ТНАМ, трисаминол, трис-буфер) — слабое основание, являющееся акцептором ионов водорода. В растворе он взаимодействует с кислотами, в частности с угольной, убирая ион водорода и оставляя бикарбонатный анион:



где  $\text{A}^-$  — анион, например  $\text{HCO}_3^-$ .

Оставшиеся от кислот анионы, преимущественно органические, подвергаются метаболизму, а бикарбонатный анион увеличивает щелочные резервы.

Растворы трисамина характеризуются высокой устойчивостью при хранении, чем выгодно отличаются от раствора натрия гидрокарбоната. Этот препарат при рН плазмы крови диссоциирует лишь на 70 %, а 30 % его в виде целых молекул могут проникать через мембраны в клетки и через гематоэнцефалический барьер в мозг. Поэтому трисамин способен устранять не только внеклеточный, но и внутриклеточный ацидоз, в том числе и в нейронах.

Трисамин обычно используют в виде 0,3 М раствора (36,3 г на литр воды). Поскольку он увеличивает выведение натрия и калия из организма и снижает уровень глюкозы в плазме крови, к его раствору обычно добавляют хлориды натрия и калия, но для новорожденных 0,3 М раствор трисамина сочетают только с раствором глюкозы. Б. А. Манукян (1968) детям, родив-



шимся в асфиксии, вводил в вену пуповины 2—3 мл этого раствора вместе с 10—15 мл 10 % раствора глюкозы. Через 2—3 дня после этого у детей исчезали признаки метаболического ацидоза.

Применение трисамина требует тщательного наблюдения за КОС у детей, в связи с индивидуальными особенностями метаболических нарушений доза препарата может оказаться неадекватной для данного ребенка. В таких случаях происходит резкое снижение концентрации ионов водорода, являющихся стимуляторами нейронов, регулирующих дыхание, и разовьется апноэ или алкалоз. По наблюдениям Д. Михая (1979), после введения 2 мл 0,3 М раствора трисамина обычно алкалоза не возникает.

При введении раствора трисамина в вену пуповины необходимо быть очень осторожным, полностью исключив возможность ошибочного попадания в артерию пуповины. Так, W. Müller и соавт. (1979) описали два драматических случая, возникших в связи с ошибочным введением препарата в артерию пуповины. У детей развились некроз ягодичной области, парезы седалищного нерва (сохранявшиеся несколько месяцев), у одного ребенка — пролапс прямой кишки, потребовавший хирургического вмешательства.

**Лекарственные вещества, повышающие устойчивость к гипоксии и способствующие устранению ацидоза.** Введение кокарбоксилазы (см. стр. 174) ускоряет ликвидацию избытка пировиноградной и молочной кислот, способствует нормализации рН плазмы крови и тканевой жидкости при метаболическом ацидозе. Кокарбоксилаза улучшает метаболизм в миокарде, увеличивая в нем синтез АТФ. Это усиливает сокращение миокарда и активность  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ -АТФазы, возвращающей калий в клетки миокарда и «выталкивающей» из них натрия. Этим кокарбоксилаза нормализует состав электролитов в клетках, устраняет внутриклеточный ацидоз (так как возвращающийся калий вытесняет из них ион водорода) и улучшает работу сердца, предотвращая или ликвидируя развитие сердечной слабости и аритмий.

Вводят кокарбоксилазу в вену пуповины в дозе 8—10 мг/кг в 10 % растворе глюкозы (8—10 мл) [Савельева Г. М., 1981]. С другими лекарствами кокарбоксилазу не следует смешивать в одном шприце, так как могут образоваться осадки. Г. М. Савельева (1981) приводит конкретные наблюдения, свидетельствующие о том, что назначение кокарбоксилазы действительно ускоряет ликвидацию ацидоза, и рН крови детей, родившихся в асфиксии, скорее достигает нормальных величин, чем при использовании обычного лечения.

Введение аскорбиновой кислоты (см. стр. 171) ускоряет сгорание пировиноградной и молочной кислот и этим способствует ликвидации ацидоза (метаболического и дыхатель-

ного), улучш  
ального дав  
Аскорбин  
фузионные  
при лечении  
аскорбинов  
особенно ос  
К сожа  
аскорбинов  
фиксии.  
Рибоф  
в виде 1 %  
ривенно (од  
как на све  
Натри  
масляной к  
номасляной  
ром в ЦНС  
угнетающег  
дорог (см.  
ГОМК инте  
веществ. Он  
лительное  
АТФ, усили  
мозгом, даж  
лактатдегид  
кислоты из  
ГОМК превр  
личивает обр  
ся акцепторс  
нению внутр  
вает поступ  
водорода. Э  
ного ацидоз  
может повы  
кровоток.  
Обычно  
угнетение Ц  
сией или др  
этих состоян  
ские процес  
и самостояте  
ГОМК вк  
ся в состоян  
позволяющих  
рата.  
ГОМК об  
введение мож  
З. И. В. Мар



ного), улучшению функции сердца, печени, повышению артериального давления.

Аскорбиновую кислоту в виде 5 % раствора добавляют в инфузионные среды по 2—4 мл [Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1979] при лечении детей, перенесших асфиксию. Поскольку растворы аскорбиновой кислоты кислые, многие лекарственные вещества, особенно основные, растворять в них нельзя.

К сожалению, нет клинических результатов использования аскорбиновой кислоты при лечении детей, родившихся в асфиксии.

Рибофлавина мононуклеотид (см. стр. 175) вводят в виде 1 % раствора по 0,2—0,3 мл внутримышечно или внутривенно (одномоментно). В капельницу добавлять нельзя, так как на свету происходит инаktivация витамина.

Натрия оксипутират — натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) — аналог естественной гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), являющейся тормозным фактором в ЦНС. Поэтому ГОМК используют в качестве вещества, угнетающего ЦНС и вызывающего успокоение, подавление судорог (см. стр. 69), анальгезию и наркоз. Но, кроме того, ГОМК интенсивно вмешивается в разнообразные виды обмена веществ. Она активизирует процессы окисления, в том числе окислительное фосфорилирование, образование креатинфосфата, АТФ, усиливает использование кислорода тканями, особенно мозгом, даже в условиях гипоксии. ГОМК снижает активность лактатдегидрогеназы, чем уменьшает образование молочной кислоты из пировиноградной и ликвидирует избыточный лактат. ГОМК превращается в полуальдегид янтарной кислоты и увеличивает образование НАДН, переходящего в НАД, являющийся акцептором ионов водорода. Этим ГОМК способствует устранению внутриклеточного ацидоза. К тому же ГОМК увеличивает поступление в клетки ионов калия, вытесняющих ионы водорода. Это приводит к снижению не только внутриклеточного ацидоза, но и внеклеточного алкалоза. Наконец, ГОМК может повысить артериальное давление и улучшить мозговой кровоток.

Обычно ГОМК назначают новорожденным, чтобы получить угнетение ЦНС, ликвидировать судороги (вызываемые гипоксией или другими причинами), не учитывая крайне важную в этих состояниях способность препарата улучшать метаболические процессы и устранять явления ацидоза, что должно быть и самостоятельным показанием к применению препарата.

ГОМК включают в комплексное лечение детей, находящихся в состоянии ацидоза, но, к сожалению, не приводят данных, позволяющих оценить противогипоксическую активность препарата.

ГОМК обычно вводят внутривенно медленно (!). Быстрое введение может привести к кратковременной остановке дыхания,



требующей проведения искусственной вентиляции легких, двигательному возбуждению, рвоте. Одновременно с ГОМК необходимо вводить калия хлорид в дозе, составляющей  $\frac{1}{10}$  от дозы ГОМК, для предотвращения гипокалиемии (возникающей из-за ухода калия в ткани). При гипокалиемии ГОМК противопоказана.

Обычная противосудорожная доза ГОМК для новорожденных — 100—150 мг/кг. Какая доза необходима для получения антигипоксического эффекта у новорожденных детей, пока неизвестно, но, вероятно, она меньше противосудорожной дозы.

Гутимин — отечественный препарат [Виноградов В. М., 1978], резко повышающий устойчивость к гипоксии. Он активирует процессы гликолиза и подавляет липолиз, чем улучшает использование кислорода и сгорание кислых метаболитов.

Активация гликолиза обеспечивает утилизацию гликогена, глюкозы (облегчает ее поступление в клетку), молочной кислоты (она интенсивнее превращается обратно в гликоген), увеличивается диссоциация оксигемоглобина, кислород полнее отдается и усваивается тканями. Ингибирование липолиза снижает повреждение клеточных и субклеточных мембран, предотвращает освобождение из лизосом протеолитических ферментов, повреждающих клетки и их органеллы, в частности митохондрии; этим сохраняются активность последних и процессы окислительного фосфорилирования.

Пока гутимин применяют для профилактики гипоксии плода и новорожденного (см. стр. 22), назначая роженице по 10—15 мг/кг внутривенно или внутримышечно, незадолго до завершения родов (см. стр. 22). Опыта использования гутимина непосредственно у новорожденных пока нет.

Цитохром С — гемсодержащий белок, играющий ферментативную роль в процессах тканевого дыхания на его конечном этапе — взаимодействии кислорода с тканевыми субстратами, что приводит к синтезу большей части энергии клетки. При перитеральном введении цитохрома С улучшается проникновение кислорода в глубь клеток (в частности, в митохондрии). Н. Е. Маргорина (1981) проанализировала влияние вливания цитохрома С на окислительно-восстановительный потенциал крови (ОВПК), активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ),  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ -ГФДГ) и кислой фосфатазы (КФ) лимфоцитов у новорожденных, родившихся в асфиксии. Н. Е. Маргорина использовала 0,25 % раствор препарата (в 1 мл 2,5 мг цитохрома С), выпускаемый Ленинградским мясокомбинатом в ампулах по 4 мл, и доказала, что у детей, родившихся в асфиксии, в прямой коррелятивной связи со степенью тяжести ее снижается активность ОВПК, СДГ и  $\alpha$ -ГФДГ (и митохондриальной, и гиалоплазматической), повышается КФ лимфоцитов. Внутривенное капельное или медленное струйное вливание глюкозо-витамино-энергетического комплекса (ГВЭК:



10 % раствор глюкозы — 10 мл/кг массы, аскорбиновая кислота — 25 мг, кокарбоксилаза — 25 мг, 1 % раствор АТФ — 1 мл) приводит к повышению ОВПК, активности СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ, снижению активности КФ лимфоцитов, которые держатся в течение 4 ч. При однократном введении 4 мл 0,25 % раствора цитохрома С указанные изменения гораздо (в 1,5 раза) более выражены. Особенно это касается динамики КФ. Если при вливании ГВЭК активность его снижалась лишь через 3 ч, то после вливания цитохрома С — через 30 мин.

## Глава 5. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушения функции головного и спинного мозга — одна из ведущих причин перинатальной смертности. Этим нарушениям посвящено большое количество монографий [Якунин Ю. А. и др., 1979; Семенова К. А., Махмудова Н. М., 1979; Бадалян Л. О. и др., 1980; Лебедев Б. В. и др., 1981], в которых читатель может познакомиться с этиологией, патогенезом, клиническими проявлениями и диагностикой, а также с общими принципами лечения новорожденных с поражениями мозга.

Вкратце нарушения функции мозга в перинатальном периоде могут быть следствием гипоксии, травмы, инфекции, обменных нарушений (наследственных и приобретенных, как связанных, так и не связанных с гипоксией). Изолированное или сочетанное воздействие этих факторов может вызвать увеличение или уменьшение мозгового кровотока, кровоизлияния, отек мозга, дистрофические изменения в нем (в том числе демиелинизацию аксонов и дендритов нейронов), некрозы и гибель клеток с последующим развитием склероза, глиоза, атрофии.

При современном уровне развития неонатологии нередко трудно поставить точный этиопатогенетический топический диагноз, а поэтому терапия детей с нарушениями функции мозга носит синдромальный характер.

Учитывая задачи настоящей книги, в этой главе будут представлены сведения о лекарственных препаратах, применяемых при различных синдромах. Естественно, одновременно необходимо проводить комплексную терапию, направленную на коррекцию тех заболеваний и патологических состояний, которые привели к нарушениям деятельности мозга.

**Лекарственные средства, применяемые при судорожном синдроме.** Судороги у новорожденного ребенка могут быть следствием нарушения обменных процессов (гипогликемии,



гипокальциемии, гипомагниемии, гипо- или гипернатриемии, аминоацидурии, дефицита пиридоксина и др.), билирубиновой энцефалопатии, явления лишения (если мать во время беременности употребляла спиртные напитки, морфин или другие наркотические анальгетики, диазепам и пр.), гипертермии, а также проявлением отека мозга, менингита, энцефалита, кровотечений (субарахноидальных, субдуральных), геморрагий (пери- и интравентрикулярных) и пр.

Лечение ребенка с судорогами должно быть этиопатогенетическим. Для этого необходимо выяснить их причину и назначить соответствующее лечение: вливание глюкозы при гипогликемии, препаратов кальция при гипокальциемии и пр. Поэтому для выяснения причины судорог, помимо тщательного анализа характера родов и клинической картины, целесообразны следующие обследования новорожденных: клинический анализ крови, определение уровня глюкозы, кальция, магния, натрия, фосфатов в крови, ее посев; люмбальная пункция для определения цитоза, концентрации в цереброспинальной жидкости глюкозы, белка, выполнения посева; если возможно, электроэнцефалография, эхоэнцефалография. Этих исследований достаточно, чтобы выявить наиболее распространенные причины судорог.

В период выполнения названных процедур, особенно во время ожидания результатов исследований, назначают лекарственные средства, которые подавляют возбудимость ЦНС, препятствуют возникновению судорог или устраняют их. Для этой цели новорожденным назначают: диазепам (седуксен), натрия оксибутират (ГОМК), фенобарбитал, магния сульфат; для потенцирования их эффекта — дроперидол (иногда в сочетании с фентанилом); для профилактики в предсудорожном периоде — дифенин.

Д и а з е п а м (седуксен) — производное бензодиазепинов, относится к группе транквилизаторов. Помимо успокаивающего действия, он может быстро устранить судороги разной этиологии. Механизм его действия связан с повышением активности эндогенной гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Для получения противосудорожного эффекта диазепам вводят внутривенно (если не удастся попасть в вену, то внутримышечно) в дозе 0,2 мг/кг (0,04 мл/кг 0,5 % раствора). У некоторых детей дозу повышают до 0,5 мг/кг (0,1 мл/кг 0,5 % раствора). Введение должно быть медленным, чтобы не создать концентрации, угнетающей дыхание. В большинстве случаев противосудорожный эффект возникает сразу же после окончания вливания («на конце иглы») и длится около 2 ч. При отсутствии эффекта инъекцию можно повторить через 30 мин. Следует помнить, однако, что диазепам очень медленно элиминируется из организма новорожденных (см. стр. 52); период его полувыведения у них составляет  $31 \pm 2,2$  ч [Nation R. L., 1980]. Поэтому к повторным введениям препарата надо относиться с



осторожностью. При передозировке диазепама у новорожденных, помимо угнетения дыхания (в тяжелых случаях), могут быть сонливость, вялость, угнетение сосательного рефлекса, мышечная слабость, гипотония и гипотермия. Эти нежелательные явления могут длиться несколько дней, нарушая адаптацию новорожденного к новым условиям жизни. При слишком интенсивной выраженности перечисленных нежелательных эффектов диазепама можно назначить физостигмина салицилат (эзерин) в виде 0,1 % раствора подкожно или внутримышечно в дозе 0,1 мг (т. е. 0,1 мл).

Натрия оксипутират. ГОМК — аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — медиатора торможения в ЦНС. ГАМК синтезируется в нейронах головного мозга и функционирует в ЦНС, тормозя освобождение ряда активирующих медиаторов из пресинаптических окончаний и реакцию на них постсинаптических структур. Извне введенная ГАМК через гематоэнцефалический барьер не проникает. Поэтому синтетические ее препараты (аминалон) применяются для улучшения мозгового кровообращения, но не для устранения повышенной возбудимости ЦНС (см. ниже).

ГОМК легко проникает через гематоэнцефалический барьер в структуры мозга, вызывая там ГАМК-миметический эффект. Итогом такого действия и является устранение (через 5—15 мин после внутривенного введения) судорог различной этиологии.

ГОМК, как уже сказано, способна улучшать кровообращение, устраняя спазмы мозговых (и иной локализации) сосудов, что также имеет большое значение у детей с соответствующими нарушениями. К тому же ГОМК способна нормализовать нарушенные при гипоксии некоторые виды обмена веществ в головном мозге (и других тканях). В частности, она активирует использование кислорода мозговой тканью, синтез креатинфосфата, АТФ даже в условиях гипоксии. Кроме того, ГОМК способствует ликвидации вне- и внутриклеточного ацидоза, поступлению ионов калия в клетки, т. е. устранению гипокалигемии. Таким образом, назначение ГОМК ребенку, находящемуся в состоянии судорог, имеет многогранное значение и облегчает выхаживание детей с тяжелыми постгипоксическими нарушениями.

Вводят натрия оксипутират внутривенно, медленно (!), реже — внутримышечно, в виде 20 % раствора в дозе 100—150 мг/кг. Эффект развивается через 5—15 мин и длится 2—3 ч и дольше. К сожалению, фармакокинетика ГОМК у новорожденных пока не исследована, поэтому нет обоснованных рекомендаций для режима ее повторных введений, необходимых для поддержания у них эффективных концентраций в плазме крови и тканях головного мозга.

Применяя ГОМК, надо иметь в виду, что, увеличивая поступление ионов калия в клетки, она приводит к возникновению



гипокалиемии, отрицательно сказывающейся на функции сердца, нервно-мышечных синапсов, кишечника и пр. Для предотвращения названного осложнения одновременно с ГОМК надо вводить калия хлорид в дозе, составляющей  $\frac{1}{10}$  от весового количества ГОМК. При гипокалиемии ГОМК противопоказана.

Нейролептик дроперидол можно использовать для потенцирования противосудорожного эффекта других средств, например натрия оксибутирата. Вводят его внутривенно в виде 0,25 % раствора в дозе 0,3—0,5 мг/кг. Дроперидол особенно хорош у детей с лихорадкой и нарушениями периферического кровообращения, в частности при спазме кожных сосудов. Он, обладая адrenoлитическим действием, улучшает периферическое кровообращение, устраняя спазмы сосудов. В результате постепенно исчезают гипоксия тканей, метаболический ацидоз, увеличивается отдача тепла и снижается повышенная до фебрильных величин температура тела (см. гл. 14).

На фоне дроперидола дозу натрия оксибутирата надо снизить до 50 мг/кг, так как первый повышает реакцию на второй.

Фенобарбитал — барбитурат длительного действия. Его используют в неонатальном периоде по нескольким показаниям, из которых наиболее важны: устранение судорог и активация обезвреживания билирубина в печени.

В гл. 9 рассмотрены фармакокинетика фенобарбитала и его применение у новорожденных с гипербилирубинемией. При названной патологии нет необходимости очень быстро создавать высокую концентрацию барбитурата в плазме крови. Для ликвидации же судорог ее необходимо достигнуть как можно скорее. Вместе с тем концентрация фенобарбитала не должна быть слишком высокой, чтобы не привести к угнетению центров продолговатого мозга, в том числе дыхательного.

Фенобарбитал нарушает проведение импульсов как в самой ЦНС, так и из нее к периферическим тканям, в частности к скелетным мышцам. Связано это его действие с повышением активности ГАМК [Ho J., Harris R., 1981]. Для подавления судорог в плазме крови новорожденных надо создать концентрацию, равную 10—25 мкг/мл [Brachet-Liermain A. et al., 1975]. Для ее достижения нередко назначают новорожденным препарат внутримышечно в дозе 10 мг/кг. Однако необходимая концентрация при таком способе введения достигается медленно, через 30—60 мин, и не у всех детей. Поэтому предлагают вводить препарат внутривенно. Так, F. Gold и соавт. (1980) вводили фенобарбитал новорожденным в возрасте не менее 6 дней, родившимся между 37-й и 42-й неделями беременности, в дозе 20 мг/кг в изотоническом растворе натрия хлорида. При этом через 5 мин возникала барбитемия 15—30 мкг/мл, вызывающая четкий противосудорожный эффект, сохранявшийся в течение 48 и более (иногда до 120) часов. Как сказано в гл. 3, фенобарбитал медленно элиминирует из организма новорожденных,



и его период полужизни в крови равен 197 ч [Boreus L. et al., 1975]. Поэтому у отдельных больных достаточно одной внутривенной инъекции фенобарбитала, если за 2 сут исчезли причины, вызвавшие судороги. Но все же для поддержания терапевтического эффекта рекомендуют назначать его (внутривенно) в дозе 1 мг/(кг·сут) в течение 5 дней [Gold F. et al., 1980].

Из желудочно-кишечного тракта фенобарбитал всасывается медленно. По наблюдениям Р. Аумард и соавт. (1980), после приема через рот 5 или 10 мг/кг максимальная концентрация в крови новорожденных (5 или 10 мкг/л) достигается лишь через 6 ч. Эта концентрация значительно ниже противосудорожной. Ее достаточно только для успокоения возбужденного ребенка. Даже если и возникнет противосудорожный эффект, то через 5—6 ч, а это слишком поздно. Поэтому через рот фенобарбитал назначают лишь в качестве седативного средства по 5—10 мг 2—3 раза в день [Семенова К. А., Махмудова Н. М., 1979]. Фармакокинетического обоснования такой рекомендации нет.

Через рот назначают сам фенобарбитал, но для инъекций необходима его натриевая соль. Ее можно получить, добавив к взвеси фенобарбитала в дистиллированной воде (20 мг в 1 мл) натрия гидрокарбонат до растворения препарата. Приготовленный таким образом и простерилизованный раствор необходимо иметь наготове в каждом педиатрическом отделении, особенно в отделении интенсивной терапии новорожденных.

Магния сульфат иногда используют в качестве противосудорожного средства, особенно в том случае, когда у ребенка обнаружена гипوماгнемия (см. стр. 137). Ион магния является антагонистом кальция и подавляет освобождение медиаторов нервных импульсов как в ЦНС, так и в нервно-мышечных синапсах. К сожалению, у магния мала терапевтическая широта действия, и он может привести к нарушению дыхания. Поэтому к его применению у новорожденных, особенно у недоношенных, надо относиться с большой осторожностью, учитывая не достигшую еще достаточного уровня выделительную функцию почек.

Основными показаниями к применению магния сульфата являются гипوماгнемия, а также судороги из-за отека головного мозга, гипертензия. Вводят препарат внутримышечно в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки (в виде 25 % раствора по 0,2 мл/кг) [Савельева Г. М., 1981]; при отсутствии угнетения дыхания доза может быть повышена до 0,8 мл/кг [Тур А. Ф., 1967], но не более 2,5 мл на введение.

При угнетении дыхания или ослаблении сократительной деятельности сердца ребенку необходимо ввести антагонист магния — кальций в виде 10 % раствора кальция глюконата внутривенно в дозе 0,3—0,5 мл/кг. Это устранит нежелательные эффекты магния, но, к сожалению, и терапевтический противосудорожный эффект.



Иногда, при выявлении готовности ребенка к судорогам, назначают дифенин. Дифенин — противоэпилептическое средство, и противосудорожным действием он не обладает, т. е. не может устранить уже возникшие судороги. Вместе с тем дифенин может нормализовать транспорт ионов натрия и калия через мембраны нейронов (и нейроглии) и этим снизить готовность ЦНС к судорогам.

Назначают дифенин через рот в дозе 5—10 мг/кг, как правило, в сочетании с фенobarбиталом. Всасывается он медленно, максимальная концентрация в крови возникает лишь через 6—12 ч, период его полувыведения — 22—42 ч. При гипербилирубинемии увеличивается свободная фракция дифенина в плазме крови с 8 до 20 %. При этом влияние его на ЦНС возрастает и могут возникнуть нежелательные эффекты. Они могут возникнуть и при повторном введении, особенно у недоношенных детей. У ребенка развиваются летаргия, нистагм, гипотония мышц, цианоз, персистирующая брадикардия (не реагирующая на введение атропина и тактильную стимуляцию), могут появиться бигеминия и предсердные экстрасистолы. Эти явления у недоношенного ребенка сохраняются несколько дней после отмены препарата [Wiriyathian S. et al., 1982].

**Лекарственные средства, применяемые для устранения отека мозга.** Для этой цели применяют: гипертонические растворы глюкозы (10—20—40 %), осмотические мочегонные (маннит, сорбит), 10 % раствор альбумина, фуросемид (лазикс). Все эти препараты, а также другие мочегонные рассмотрены в гл. 7.

**Лекарственные средства, применяемые при синдроме повышенной нервно-рефлекторной возбудимости.** Для этой цели широко используют противосудорожные средства. В зависимости от степени выраженности явлений их применяют либо через рот (в более легких случаях), либо парентерально (внутримышечно). Последнее — при необходимости получить более быстрый и выраженный эффект. Дозы препаратов либо равны противосудорожным, либо несколько уменьшены. Кроме того, при упомянутой патологии могут назначаться и препараты, не применяемые для ликвидации судорог: мидокалм, скутамил Ц, амизил, метамизил, хлордиазепоксид (элениум), аминазин.

**Мидокалм** — центрально действующий препарат, нарушающий проведение импульсов в полисинаптических путях. Преимущественно влияя на каудальную часть ретикулярной формации, он подавляет мышечную ригидность и в меньшей степени — спастичность. Снижая тонус мышц, мидокалм облегчает осуществление рефлекторных движений и их тренировку, а затормаживая определенные структуры нижних отделов ствола, улучшает возможность осуществления произвольных движений. Применение мидокалма уменьшает патологический мышечный гипертонус. К. А. Семенова и Н. М. Махмудова (1979) подчеркивают, что у детей, угрожаемых по детскому церебральному

параличу, ми  
подавляющее  
активность к  
патологию  
центральных  
развития бо  
больших пол  
мидокалм в  
раствора. Вн  
30 мин до ма  
0,01 2 раза в  
двойном ате  
Н. М. Махму  
длительно по  
день 2—3 ме  
отменой пост  
в противном  
Скутам  
изопротан, с  
нять спастич  
ческий аналь  
поступление  
ры головного  
К. А. Семе  
менять скута  
Парацетамол  
фротоксическ  
под влиянием  
(см. стр. 147)  
назначать од  
ненты препара  
функции мож  
вития токсич  
при нарушении  
патологии пе  
ной Республ  
Амизил  
обладающие  
ливающие це  
ществ, угнета  
с повышенной  
рующих акти  
системы, что  
пах брадикар  
рез рот одно  
до 0,0002.  
Хлорди  
сится к про



параличу, мидокалм применяют как профилактическое средство, подавляющее деятельность тех структур ствола, патологическая активность которых, с одной стороны, могла вызвать грубую патологию тонуса, а с другой — затормозить формирование центральных структур двигательного анализатора и процесс развития больших полушарий. Отсюда при лечении им развитие больших полушарий может идти правильное и быстрее. Вводят мидокалм внутримышечно 1 раз в день по 0,05—0,1 мл 10 % раствора. Внутрь назначают по 0,005 вначале 1 раз в день за 30 мин до массажа и далее дозу повышают у доношенных до 0,01 2 раза в день в течение месяца. При двойной гемиплегии, двойном атетозе, спастической диплегии К. А. Семенова и Н. М. Махмудова (1979) рекомендуют применять мидокалм длительно по  $\frac{1}{2}$  таблетки (табл. по 0,025 или 0,05) 2 раза в день 2—3 мес. Они указывают, что дозу препарата надо перед отменой постепенно уменьшать на протяжении 10—12 дней, ибо в противном случае могут развиваться судорожные приступы.

Скутамил Ц — комбинированный препарат, содержащий изопротан, способный тормозить тонические рефлексы и устранять спастические сокращения скелетных мышц, и ненаркотический анальгетик парацетамол. Скутамил Ц предотвращает поступление патологических афферентных импульсов в структуры головного мозга. По эффективности похож на мидокалм.

К. А. Семенова и Н. М. Махмудова (1979) рекомендуют применять скутамил Ц по 0,25 мг 2 раза в день в течение 2—3 нед. Парацетамол в организме может превратиться в гепато- и нефротоксические метаболиты, образование которых возрастает под влиянием фенобарбитала, активирующего функцию печени (см. стр. 147). Поэтому и парацетамол, и скутамил Ц не следует назначать одновременно с фенобарбиталом. Выводятся компоненты препарата и их метаболиты почками; при нарушении их функции может произойти кумуляция и возрасти опасность развития токсических эффектов. Поэтому препарат противопоказан при нарушении выделительной функции почек, а также при патологии печени. Выпускается препарат в Венгерской Народной Республике.

Амизил и метамизил — центральные М-холинолитики, обладающие умеренной спазмолитической активностью и усиливающие центральные эффекты барбитуратов и других веществ, угнетающих ЦНС. Назначают амизил новорожденным с повышенной возбудимостью ЦНС, особенно отделов, регулирующих активность парасимпатической вегетативной нервной системы, что проявляется в периодически возникающих приступах брадикардии, спазмов гладких мышц. Вводят амизил через рот однократно по 0,0001, увеличивая в дальнейшем дозу до 0,0002.

Хлордиазепоксид (элениум), как и диазепам, относится к производным бензодиазепа. Его чаще применяют



через рот при несильно выраженном возбуждении ЦНС. При судорогах применяют крайне редко. Внутрь назначают в дозе 0,003 2 раза в день, а внутримышечно по 0,001, т. е. по 0,1 мл 1 % раствора.

**Аминазин** — относится к числу нейролептиков, достаточно интенсивно угнетающих ЦНС, но, наряду с этим, он может повышать активность некоторых структур головного мозга (вероятно, в результате их растормаживания) и этим облегчает возникновение судорог. Поэтому при готовности к ним, тем более при наличии судорог, один аминазин назначать нельзя. Его можно вводить лишь вместе с другими противосудорожными средствами (фенобарбиталом, диазепамом). Все же аминазин, понижая окислительные процессы в тканях (в том числе в головном мозге), уменьшает их потребность в кислороде. Этим он способствует выживанию в условиях гипоксии, предотвращает развитие отека головного мозга, являющегося одной из причин судорог.

Вводят аминазин внутримышечно по 0,5 мг/кг 2—3 раза в день. Поскольку медицинской промышленностью выпускается концентрированный, неудобный для введения новорожденным раствор (2,5 %), его надо предварительно развести в 10 раз (ампулу в 10 мл 0,5 % раствора новокаина). Приготовленный раствор, в 1 мл которого содержится 2,5 мг аминазина, вводят по 0,2 мл/кг. Успокоение наступает через 20—40 мин, судороги исчезают через несколько часов, суток. Лечение продолжают 7—9 дней.

**Лекарственные средства, применяемые при болевом синдроме.** В зависимости от интенсивности боли ребенку можно назначить анальгин или промедол.

**Анальгин** вызывает и другие эффекты (жаропонижающий и противовоспалительный). Его использование в качестве жаропонижающего вещества и возможные осложнения рассмотрены в гл. 14. Для подавления боли анальгин можно назначать внутримышечно в виде 50 % раствора по 15—25 мг, т. е. по 0,03—0,05 мл. Поскольку вводить такие количества неудобно и можно по ошибке ввести больше, то перед употреблением ампульный раствор необходимо развести в 10 раз изотоническим раствором натрия хлорида и вводить полученный раствор в дозе 0,3—0,5 мл.

**Промедол** относится к синтетическим заменителям морфина. От других препаратов названной группы он отличается меньшим угнетающим влиянием на «дыхательный центр» и меньшей способностью вызывать у детей судороги, а также наличием спазмолитического действия на гладкую мускулатуру. Вводят его при интенсивных болях и через рот, и парентерально (внутримышечно, подкожно) в виде 1 % раствора по 0,05—0,1 мл (т. е. по 0,5—1 мг) на прием.



Поскольку полупериод выведения промедола из организма новорожденного ребенка равен  $22,7 \pm 3,2$  ч [Nation R. L., 1980], то повторные введения его можно делать лишь 1 раз в сутки, иначе может произойти кумуляция препарата, особенно у недоношенных детей и детей с малой массой тела при рождении, и тогда возникает угнетение дыхания. Для того, чтобы устранить такое осложнение, надо ввести антагонист наркотических анальгетиков — налорфин. Его вводят внутривенно в дозе 0,1—0,2 мг. Для этого ампульный 0,5 % раствор разводят изотоническим раствором натрия хлорида в 10 раз, после чего полученный 0,05 % раствор вводят по 0,5—1 мл. Выпускают специально для новорожденных 0,05 % раствор, его не надо предварительно разводить. Восстановление глубины и частоты дыхания от адекватной дозы препарата произойдет в течение 1—2 мин, но при этом исчезнет или резко снизится анальгетический эффект промедола.

При очень тяжелых, непереносимых болях можно создать у ребенка *нейролептанальгезию*. Для этого внутривенно вводят 0,25 % раствор дроперидола в дозе 0,3—0,5 мг/кг и 0,005 % раствор фентанила в дозе 0,00025 мг/кг. Высчитанные для данного ребенка дозы растворяют в 10 мл 5—10 % раствора глюкозы и очень медленно вводят внутривенно. Введение этой смеси на несколько часов подавляет боли и вызывает выраженное угнетение ЦНС, в том числе ликвидирует и судороги, если они были у ребенка. Однако создание нейролептанальгезии опасно, так как у некоторых детей при этом происходит угнетение дыхания. Приступать к ее созданию можно лишь в том случае, если на отделении есть антагонист наркотических анальгетиков — налорфин (см. выше). Здесь уместно отметить, что его введение восстановит дыхание, но не устранит противосудорожный эффект нейролептанальгезии.

**Средства, применяемые для устранения параличей и парезов.** Для этой цели назначают вещества, облегчающие передачу импульсов как в центральных, так и в периферических (нервно-мышечных) синапсах.

Поскольку передача импульсов с двигательных нервов на скелетные мышцы осуществляется с помощью ацетилхолина, являющегося одним из главных медиаторов в ЦНС, то в основном для этой цели используют холинотенситизирующие средства. К ним относят прозерин, галантамин, оксазил и др.

Все названные препараты обладают способностью (в разной степени): а) увеличивать освобождение ацетилхолина в момент поступления импульса; б) угнетать ацетилхолинэстеразу (поэтому их еще называют антихолинэстеразными), инактивирующую ацетилхолин в синапсе, что приводит к увеличению его концентрации в нем; в) повышать чувствительность холинорецептора к ацетилхолину. В итоге названных механизмов на фоне холинотенситизирующих средств усиливается проведение



даже очень слабого импульса. Хотя механизм действия названных препаратов однотипный, все же между ними есть различия, преимущественно связанные с особенностями их структуры.

Галантамин (нивалин) — алкалоид, получаемый из клубней некоторых подснежников, является третичным амином, т. е. содержит в своей структуре трехвалентный азот. В жидких средах человеческого организма он не диссоциирует и остается в виде целой молекулы, хорошо растворяющейся в липоидах и потому легко проникающей во все ткани, в том числе и в ЦНС.

Прозерин и оксазил — синтетические препараты. В прозерине одна, а в оксазиле две четвертичные аминные группы, что затрудняет их проникновение в ткани, в том числе через гематоэнцефалический барьер в мозг. Особенно ограничено попадание в мозг оксазила, имеющего в своей структуре два четвертичных азота.

Эти различия в препаратах имеют существенное значение для получения терапевтического эффекта и их применения у детей. Галантамин, легко проникающий в ЦНС, облегчает проведение импульсов в структурах головного (и спинного) мозга и в периферических нервно-мышечных синапсах. Прозерин же и особенно оксазил преимущественно действуют в нервно-мышечных синапсах, мало влияя на ЦНС.

Таким образом, если у ребенка диагностированы нарушения проведения импульсов в ЦНС (и в периферических синапсах), то ему надо назначать галантамин. Если же у него только нервно-мышечная патология, то предпочтение следует отдать оксазилу или прозерину.

Галантамин вводят в виде 0,5 % раствора под кожу или внутримышечно по 0,18 мг/кг 1 раз в сутки. Прозерин вводят в виде 0,05 % раствора по 0,009 мг/кг внутримышечно (1—2 раза в сутки). Оксазил назначают через рот 1 раз в сутки в дозе 0,0001—0,0002. При передозировке названных препаратов у ребенка могут развиваться брадикардия, срыгивания, рвота, понос. Для их устранения необходимо назначить атропина сульфат (через рот или внутривенно) в виде 0,1 % раствора в дозе 0,018 мг/кг (на прием).

Помимо холиносенсibiliзирующих средств, для ликвидации парезов иногда назначают дибазол — производное бензимидазола, в основном применяемое в качестве сосудорасширяющего средства. Отмечена, однако, его способность восстанавливать проведение нервных импульсов, а потому способствовать ликвидации парезов. Механизм этого действия пока неизвестен, и доказательных клинических исследований (с необходимым контролем) об его эффективности при параличах и парезах у новорожденных тоже пока нет. Тем не менее, учитывая результаты его применения у взрослых, дибазол назначают и новорожденным через рот по 0,5—1 мг 1 раз в день на протяжении 3—4 нед.



Лекарственные средства, применяемые для устранения срыгиваний, рвоты. Дискинезии желудка у новорожденных могут быть следствием разных причин, в том числе следствием повышенной возбудимости рвотного центра из-за нарушений мозгового кровообращения и пр., а также из-за пилороспазма.

Пилороспазм наиболее эффективно устраняет аминазин — адrenoлитический препарат. В раннем онтогенезе сокращения пилорического сфинктера регулируются катехоламинами и осуществляются за счет активации адренорецепторов (у старших детей и взрослых этот сфинктер регулируется парасимпатическими нервами посредством возбуждения М-холинорецепторов). Способ введения и дозы аминазина см. на стр. 74. Аминазин обладает и противорвотным действием, так как, являясь дофаминолитиком, блокирует дофаминовые рецепторы триггерной (хемочувствительной) зоны продолговатого мозга, с которой возбуждение поступает к рвотному центру. Более выраженное влияние на эту зону оказывает нейролептик дроперидол, обладающий большим дофаминолитическим действием.

К сожалению, аминазин и дроперидол вызывают выраженное угнетение многих отделов ЦНС, поэтому большее значение в качестве противорвотного препарата приобрел метоклопрамид (церукал, реглан) — центрально действующий препарат, тоже обладающий выраженным дофаминолитическим действием. Но он преимущественно подавляет рвотный акт, меньше влияя на другие функции ЦНС. Метоклопрамид оказался эффективным средством и при пилороспазме, и при срыгиваниях. Последнее связано с его способностью повышать тонус нижнего сфинктера пищевода, поскольку препарат обладает непрямым холиномиметическим свойством. Назначают его через рот, но в тяжелых случаях — внутримышечно. Суточную дозу — 0,5—1 мг/кг — делят на 2—3 приема перед едой (или внутримышечно). Выпускают препарат в ампулах по 1 мл 1 % раствора и в таблетках по 10 мг.

М-холинолитические средства — атропин и метацин — у новорожденных детей менее эффективны, чем у детей старшего возраста, хотя их иногда и назначают. Атропин — третичный амин, легко проникает в ЦНС и способствует устранению и чрезмерного в ней возбуждения, и спазмов гладких мышц на периферии. Метацин же, как четвертичное соединение, в ЦНС практически не проникает и может лишь устранить спазмы гладких мышц.

У новорожденных детей, в отличие от старших детей и взрослых, атропин способен угнетать ЦНС, в том числе структуры мозга, регулирующие дыхание. Метацин такого угнетения не вызывает, поэтому новорожденным предпочтительнее назначать метацин.

Дозировку атропина см. на стр. 113. Метацин назначают в виде 0,1 % раствора в дозе 0,018 мг/кг (0,018 мл/кг)



внутримышечно или подкожно. Можно назначать его и через рот по 0,0001 1 раз в день.

**Лекарственные средства, улучшающие трофические процессы в головном мозге.** Ноотропные средства от греч. ноо — мышление, тропос — направление. Ноотропные средства все шире входят в медицинскую практику. Преимущественно они являются синтетическими аналогами биологически активных соединений, принимающих участие в обмене веществ нервной ткани и в передаче возбуждения. Обладая сходством в структуре с биологически активными веществами, ноотропные средства тоже воздействуют на метаболизм головного мозга, активируют в нейронах энергетический обмен, облегчают передачу нервных импульсов. В неонатологии их начали применять для выхаживания новорожденных, перенесших гипоксию, при нарушении мозгового кровообращения, нейроинфекции, черепно-мозговых родовых травмах.

К ноотропным средствам относят аминалон (гаммалон), пирацетам (ноотропил), пиридитол (энцефабол, пиритиоксин), пантогам. Каждый из этих препаратов характеризуется особым механизмом действия, но все они способствуют нормализации клеточного метаболизма в мозговой ткани, улучшению интеллектуально-мнестических процессов.

**Аминалон (гаммалон)** — препарат гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК — медиатор торможения в ЦНС, синтезируется и функционирует в ней; введенная извне из кровеносного русла через гематоэнцефалический барьер не проникает. Применяют аминалон при нарушениях мозгового кровообращения, а также при неврологических и психических последствиях этого. ГАМК обладает способностью расширять сосуды мозга, улучшая этим его метаболизм и функцию. В итоге обнаруживают улучшение физического и психического развития ребенка.

Для достижения терапевтического эффекта необходим длительный прием высоких доз препарата. Назначают его через рот по 0,125 ( $\frac{1}{4}$  драже) 2 раза в день, растворяя перед употреблением в воде или давая 1 % раствор по 1 чайной ложке 3—4 раза в день. Курс лечения продолжается 6—8 нед.

**Пирацетам (ноотропил, 2-пирролидонацетамид)** рассматривают как циклическое производное ГАМК, отличающееся от нее быстрым всасыванием из желудочно-кишечного тракта и легким проникновением через гематоэнцефалический барьер [Рощина Л. Ф., Полежаева А. И., 1981].

Пирацетам повышает энергетический потенциал тканей, преимущественно в результате увеличения скорости оборота АТФ и содержания креатинфосфата в мозговой ткани. Этим он способствует метаболическим процессам в головном мозге, сохранению его активности при гипоксии. Пирацетам стимулирует синаптическую передачу возбуждения в ЦНС, не нарушая ее нормальной функции, но обладая выраженным противосудо-



рожным действием. Вместе с тем он не только не усиливает активность барбитуратов, но даже уменьшает степень интоксикации ими.

Пирацетам с успехом применяют при различных видах кислородной недостаточности, при ишемии мозга, развившейся в связи с его травмами. Он положительно влияет на процессы консолидации памяти и обучения. Как уже сказано, пирацетам быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг. В организме не подвергается метаболическим превращениям и в основном (90 %) выделяется почками. Период полужизни у взрослого (молодого) человека —  $4\frac{1}{2}$  ч.

Фармакокинетика препарата у детей, особенно у новорожденных, пока не исследована. Он не оказывает влияния на функцию печени, почек, сердечно-сосудистую систему, картину крови. Обычно его хорошо переносят, хотя иногда и отмечают повышение возбудимости ЦНС, нарушения сна, диспепсические явления.

Вводят пирацетам через рот или парентерально (внутримышечно, внутривенно) в виде 20 % раствора в дозе 200 мг/кг 3 раза в день. Курс лечения — от 2—3 нед до 2—6 мес.

Пиридитол (энцефабол, пиритиоксин) — дисульфидное производное пиридоксина, обладает выраженной психотропной и слабой антивитаминой (по отношению к пиридоксину) активностью [Ковлер М. А. и др., 1981]. Он оказывает адренопозитивное влияние на функцию ЦНС, усиливает активность таких адреносенсибилизирующих средств, как фенамин. В то же время он обладает седативным действием, понижает чрезмерную спонтанную активность, ориентировочную реакцию, потенцирует эффект снотворных и противосудорожных средств, в частности фенобарбитала. Он способен подавлять в печени деметилирование ряда лекарственных средств. В связи с этим требуется большая осторожность одновременного применения пиридитола и других нейротропных средств. Пиридитол активирует метаболизм в ЦНС, способствует проникновению глюкозы через гематоэнцефалический барьер, ускоряет ее окисление, уменьшает образование избыточных количеств молочной кислоты и обратный транспорт фосфатов через гематоэнцефалический барьер, усиливает утилизацию в мозге свободных жирных кислот, аминокислот. Очень важна его способность повышать устойчивость мозговой ткани к кислородной недостаточности.

Преимущественно препарат применяют при нарушениях психики, задержке психического развития. На разные формы названных нарушений пиридитол оказывает неодинаковое терапевтическое воздействие. Лучше результат получается у детей с синдромом двигательной расторможенности [Авруцкая И. Г., 1982].



У новорожденных детей пиридитол может применяться при травматической и сосудистой энцефалопатии, остаточных явлениях перенесенных нейроинфекций, последствиях нарушений мозгового кровообращения.

Назначают пиридитол внутрь, через 15—30 мин после кормления, по 1 мл сиропа 2—3 раза в день или по 1 измельченной таблетке, в которой содержится 0,025. Курс лечения — 1—3 мес, но может продолжаться и до 6—8 мес.

Пантогам — кальциевая соль гомопантотеновой кислоты — тоже способствует нормализации обмена веществ головного мозга. Известно, что ГАМК способствует образованию гомопантотеновой кислоты, которая может заменить пантотеновую кислоту в различных видах обмена. Пантогам также используют при лечении детей с задержкой психического развития и с олигофренией. О применении пантогама у новорожденных сведений пока нет.

Глутаминовая кислота — активный метаболит (и медиатор нервных импульсов) в ЦНС. Она постоянно образуется в мозговой ткани из других аминокислот, является предшественником ГАМК и в то же время образуется из нее в результате переаминирования ее с  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой под влиянием ГАМК-трансаминазы. В процессе этого переаминирования образуется янтарный полуальдегид, превращающийся затем, под влиянием специальной дегидрогеназы, в янтарную кислоту, являющуюся компонентом липидной части миелина.

Глутаминовая кислота активно участвует в белковом и углеводном обмене, стимулирует окислительные и многие синтетические процессы и образование основного медиатора в ЦНС — ацетилхолина, главного макроэргического соединения — АТФ; соединяясь с аммиаком, продуктом метаболизма аминокислот, она устраняет его возбуждающее влияние на ЦНС, способствует транспорту ионов калия в ткани, уменьшает ацидоз.

Назначение глутаминовой кислоты стимулирует нормализацию нарушенного (гипоксией, нейротоксикозом) обмена в ЦНС, проведению импульсов, а следовательно, и созреванию мозга.

Назначают ее новорожденным через рот, за 15—30 мин до кормления, по 0,05—0,1 2—3 раза в день. Продолжительность курса лечения может колебаться от 1—2 до 6—12 мес в зависимости от тяжести патологии и динамики процесса. Во время приема препарата у ребенка могут возникнуть диспепсические явления, которые исчезают при снижении дозы.

*Средства, способствующие миелинизации нервной ткани.* К этой группе средств можно отнести ряд витаминов: В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>15</sub>. Их значение, естественно, не ограничивается только нормализацией обмена мозга и синтеза миелина, поэтому они рассмотрены в специальной гл. 10. Здесь лишь отметим, что при нарушении функции ЦНС и периферического ее отдела витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин) назначают внутримышечно по 30—50 мкг

на прием через  
К. А. Семенова  
рожденным с  
лесообразно уве  
таких дозах сод  
собен угнетате  
Вспомогател  
вый гидролизат  
лот. Допускают  
компоненты это  
мой или другим  
вуют нормализа  
Выпускают  
подкожно или в  
лечения обычно  
бролизинном от  
четают с феноб  
Липоцере  
головного мозг  
мализации стр  
детей.

Выпускают  
денным через  
2—4 нед.

Доказательн  
как липоцеребр  
ного мозга ново

Лид а з а —  
менников крупн  
чается во врем  
новой кислоты  
та является осн  
дит в состав с  
эндотелиальны  
рубцеванием,  
ни, прорастаю  
ный спинной м

Назначают  
нительнотканн  
следнее возмож  
Ограничение п  
способствует проц  
ных, например,  
Для получе  
вводить вблизи  
подкожно, инф  
этой цели соде  
ра новокаина.



на прием через день; курс лечения составляет 8—10 инъекций. К. А. Семенова и Н. М. Махмудова (1979) полагают, что новорожденным с церебральной патологией дозу витамина В<sub>12</sub> целесообразно увеличить до 100—300 мкг на инъекцию. Однако в таких дозах содержится слишком много кобальта (который способен угнетать щитовидную железу).

*Вспомогательные средства.* Церебролизин — безбелковый гидролизат мозга животных, содержащий до 18 аминокислот. Допускают, что эти аминокислоты, а возможно и другие компоненты этого гидролизата, проникают в поврежденный травмой или другими патологическими процессами мозг и способствуют нормализации его обмена и функции.

Выпускают церебролизин в ампулах по 1 мл. Назначают его подкожно или внутримышечно через день по 0,5—1 мл; на курс лечения обычно используют 20—30 инъекций. При лечении церебролизинотом отмечается некоторое возбуждение, поэтому его сочетают с фенobarбиталом.

Липоцеребрин — препарат, содержащий фосфолипиды головного мозга животных, которые могут способствовать нормализации структуры, обмена и функции поврежденного мозга детей.

Выпускают липоцеребрин в таблетках. Вводят его новорожденным через рот по 0,125—0,25 1 раз в день; курс лечения — 2—4 нед.

Доказательных клинических наблюдений об эффективности как липоцеребрина, так и церебролизина при патологии головного мозга новорожденных пока нет.

Лидаз — препарат гиалуронидазы, приготовленный из семенников крупного рогатого скота. Механизм ее действия заключается во временном (обратимом) снижении вязкости гиалуроновой кислоты путем ее деполимеризации. Гиалуроновая кислота является основным веществом соединительной ткани; она входит в состав сосудистых стенок, заполняя промежутки между эндотелиальными клетками. При воспалении, завершающемся рубцеванием, гиалуроновая кислота — компонент рубцовой ткани, прорастающей, например, в нервные стволы, в поврежденный спинной мозг, мешая их регенерации.

Назначают лидазу для предотвращения образования соединительнотканых рубцов или для обратного их развития. Последнее возможно лишь в начале патологического процесса. Ограничение плотности и распространения рубцовой ткани способствует процессу регенерации нервных стволов, поврежденных, например, в результате родовой травмы.

Для получения терапевтического эффекта лидазу необходимо вводить вблизи от места повреждения. Назначают ее обычно подкожно, инфильтрируя ткани вокруг пораженного нерва. Для этой цели содержимое ампулы растворяют в 1 мл 0,5 % раствора новокаина. Иногда применяют и путем электрофореза. В



этом случае 64 УЕ (условные единицы) лидазы растворяют в 30 мл дистиллированной воды, добавляя 4—5 капель 0,1 нормального раствора соляной кислоты, и вводят с анода. Применяют препарат ежедневно или через день; курс лечения обычно 6—15 инъекций или сеансов электрофореза. Обычно осложнений от применения лидазы не отмечают. У старших детей могут быть аллергические реакции.

Средства микробного происхождения. Преимущественно используют препараты микробных липополисахаридов — пирогенал (из *Pseudomonas aeruginosus*), продигозан (из *Bact. prodigiosum*), а также комплекс лиофилизированных грибов (*Cryptococcus albicans*, *Candida tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae*) — пропер-мил.

Содержащиеся в пирогенале и продигозане липополисахариды обладают способностью активировать процессы фагоцитоза как циркулирующих в крови лейкоцитов, так и фиксированных в тканях макрофагов. При этом усиливается фагоцитирование не только возбудителей инфекции, но и продуктов распада тканей. Последнее способствует рассасыванию участков погибших тканей и регенерации.

Оба препарата активируют процессы неспецифической резистентности организма к инфекции, а потому могут применяться для ликвидации затянувшихся и хронических инфекционных процессов, преимущественно у детей старшего возраста.

По сведениям, приводимым К. А. Семеновой и Н. М. Махмудовой (1979), пирогенал стимулирует миелинизацию нервных волокон и их рост (в том числе прораствание нервного волокна через рубцовую глиальную ткань мозга), а также рассасывание коллагеновых и фиброзных патологических разрастаний, рубцовой глиальной ткани мозга. Назначают пирогенал внутримышечно, начиная с 0,1 мл (0,025 % раствора) 1 раз в день с постепенным повышением дозы (по 0,1 мл) до 0,3—0,5 мл под контролем температуры тела (повышение до субфебрильных величин); курс лечения — 10—12 инъекций.

Продигозан более показан новорожденным (чем пирогенал), ибо он вызывает меньшее число осложнений. Назначают его в виде 0,005 % раствора внутримышечно 1—2 раза в неделю в возрастающих дозах. Начинают с 10—25 мкг (0,2—0,5 мл), постепенно увеличивая дозу до 50—100 мкг (1—2 мл); курс лечения обычно 5—6 инъекций. Введение препарата чередуют с витамином В<sub>12</sub>. Из осложнений необходимо отметить повышение температуры тела на несколько часов, могут быть боли в животе.

Пропер-мил — препарат, созданный в Италии, обладает свойством препятствовать распаду и стимулировать образование миелина. При спастической диплегии, атонически-астатической, гиперкинетической формах детского церебрального паралича К. А. Семенова и Н. М. Махмудова (1979) наблюдали четкое нарастание всех форм двигательного развития, установочных

рефлексов  
внутримыш  
В данно  
которые могу  
шему гипс  
ния, нейр  
и пр. Есте  
новременно  
лее показан

Глава 6.

Лекарств  
лечения дыха  
ных. Расстр  
наиболее се  
так как они  
У недоно  
новые вари  
ресс, присту  
1978]. В отеч  
ный дистресс  
дыхательных

Различают  
расстройств  
рая кровото  
грыжа, трахе  
ма, спинальн  
термия, гипе  
гочными прич  
роки развития  
более часто в  
в зарубежной  
респираторны

По W. Oh  
от БГМ окол  
ими же данны  
стом до 28 не  
ным возраст  
До сих пор  
установлены,  
более существ  
поверхностно-а



рефлексов и произвольной моторики. Назначают пропер-мил внутримышечно по 0,5 мл через день; на курс — 15 инъекций.

В данной главе перечислено большое число препаратов, которые могут быть назначены новорожденному ребенку, перенесшему гипоксию мозга, в связи с нарушениями его кровообращения, нейроинфекции, черепно-мозговой травмой, геморрагиями и пр. Естественно, что нельзя назначать все эти препараты одновременно. В каждом отдельном случае надо выбрать наиболее показанные данному ребенку вещества.

#### Глава 6.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ДЫХАНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных. Расстройства дыхания у недоношенных детей — одна из наиболее серьезных проблем в раннем неонатальном периоде, так как они являются ведущей причиной смерти детей.

У недоношенных новорожденных различают следующие основные варианты расстройств дыхания: респираторный дистресс, приступы апноэ и периодическое дыхание [Chiswick M., 1978]. В отечественной литературе вместо термина «респираторный дистресс» предпочитают пользоваться понятием «синдром дыхательных расстройств» (СДР), что не совсем правильно.

Различают легочные и внелегочные причины дыхательных расстройств (ДР). Внелегочные причины ДР следующие: острая кровопотеря, врожденные пороки сердца, диафрагмальная грыжа, трахеопищеводный свищ, внутричерепная родовая травма, спинальная родовая травма, пороки грудной клетки, гипотермия, гипертермия, метаболический ацидоз, полицитемия. Легочными причинами ДР являются пневмопатии, пневмонии, пороки развития легких. Среди пневмопатий у недоношенных наиболее часто встречается болезнь гиалиновых мембран (БГМ), в зарубежной литературе называемая также «идиопатический респираторный дистресс-синдром».

По W. Oh и L. Stern (1977), ежегодно в США умирает от БГМ около 12 000 новорожденных. Согласно приводимым ими же данным, при рождении ребенка с гестационным возрастом до 28 нед БГМ развивается в 60 % случаев, с гестационным возрастом 32—36 нед — 15—20 %, а после 37 нед — 5 %.

До сих пор этиология и патогенез БГМ окончательно не установлены; но не подлежит сомнению то, что одним из наиболее существенных моментов ее развития является дефицит поверхностно-активного вещества — сурфактанта, синтезируе-



мого альвеолоцитами II типа. Известно, что сурфактант поддерживает альвеолы в расправленном состоянии, предотвращая их слипание в момент выдоха. 80 % сурфактанта составляют фосфолипиды, причем более 50 % — это фосфатидилхолин (лецитин) и гораздо меньше других фосфолипидов — сфингомиелина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, фосфатидилэтаноламина и др. Имеются различия в составе сурфактанта легких новорожденных и взрослых, в частности у первых больше фосфатидилхолина, но меньше сфингомиелина [Merrit T. et al., 1978]. Описано два пути образования фосфатидилхолина — метилирование этаноламина и холиновый путь (производное цитидина присоединяется не к глицериду, а к холину). Предполагается, что синтез сурфактанта начинается уже на 20—24-й неделе внутриутробной жизни, но образование лецитина идет путем метилирования, и лишь с 32—36-й недели лецитин синтезируется холиновым путем [Oh W., Stern L., 1977]. Процесс образования лецитина метилированием очень чувствителен к гипоксии, гипотермии и ацидозу. Поэтому считается, что у глубоко недоношенных детей синтез лецитина быстро истощается после рождения, что и является одним из важных звеньев патогенеза БГМ.

Фосфолипиды, синтезируемые легкими, попадают в околоплодные воды, поэтому по их фосфолипидному составу можно судить о зрелости легких. Особенно распространена оценка зрелости легких по отношению лецитин/сфингомиелин в амниотической жидкости. Считается, что, если это отношение более 2,0 — легкие зрелые; если колеблется от 1,0 до 2,0 — неопределенный результат; если менее 1,0 то легкие незрелые и очень велика вероятность развития БГМ [Merrit T. et al., 1978]. По M. Chiswick (1978), если отношение сфингомиелин/лецитин в околоплодных водах более 2,0, то вероятность развития БГМ — 2 %, а если менее 2,0 — 50 %. Некоторые авторы рекомендуют оценивать степень зрелости легких плода по содержанию в амниотической жидкости фосфатидилинозитола или фосфатидилглицерола, считая их более показательными [Avery M., 1978]. Учитывая то, что при осложнениях беременности отношение лецитина к сфингомиелину не всегда правильно отражает функциональную зрелость легких плода, рекомендуют судить о ней по концентрации лецитина или тромбопластической активности околоплодных вод [Рейниш М. С., 1981], оптической их плотности, «пенному» тесту [Барышек О. Л., 1981]. При дефиците сурфактанта нарушается соотношение вентиляция — кровотоки в легких, развиваются ателектазы, гипоксемия, метаболический и респираторный ацидоз, уменьшается эластичность легких, повышается сопротивление в легких кровотоку, появляется функционирующий право-левый шунт (через артериальный проток), развивается спазм легочных сосудов, увеличивается их проницаемость, пропотевает плазма в альвеолы, образуется

фибрин, недоношен  
Stern L.,  
ран расст  
ке), дефе  
лемия, а  
цит сурфа  
Для ст  
применяю  
вона, β-ад

Влияние г

Контроль  
ГК — мен  
до родов  
ГК — бол  
до родов

Глюко  
специфич  
стимулир  
Следует  
пятствует  
женщина  
СДР. Ес  
необходи  
деленная  
Эффект  
поэтому  
шимся С  
лучше 48  
родов. То  
ное коли  
СДР и е  
зали, что  
шечно и  
шли род  
родов н  
к умень  
рению с  
рождения



фибрин, который при дефиците плазминогена, свойственном недоношенным, является основой гиалиновых мембран [Oh W., Stern L., 1977]. Способствуют образованию гиалиновых мембран расстройства гемодинамики (гипотензия в общем кровотоке), дефект фибринолитической системы, гипотермия, гиповолемия, ацидоз, инфекция. И все-таки ведущим считается дефицит сурфактанта.

Для стимуляции созревания легких и синтеза сурфактанта применяют глюкокортикоиды, тироксин, метаболиты бисольвона,  $\beta$ -адреномиметики.

Таблица 14

Влияние гидрокортизона (ГК), введенного за 1—2 дня до родов на частоту СДР и летальность от него у недоношенных детей

[Dlucholocky S. et al., 1976]

Группа	Число наблюдений	СДР		Летальность		рН в крови пуповины
		число	%	число	%	
Контроль	40	18	45	14	35	7,259
ГК — меньше, чем за 24 ч до родов	34	11	32	8	23	7,283
ГК — больше, чем за 24 ч до родов	31	5	16	3	9,7	7,302

Глюкокортикоиды (см. также гл. 12), взаимодействуя со специфическими рецепторами альвеолярных клеток II типа, стимулируют в них образование сурфактанта [Avery M., 1978]. Следует отметить, что этому эффекту глюкокортикоидов препятствует инсулин; может быть, поэтому у детей, рожденных женщинами, болеющими сахарным диабетом, чаще развивается СДР. Естественно, что для стимуляции синтеза сурфактанта необходимы наличие соответствующих клеток в легких и определенная степень их готовности к реакции на глюкокортикоиды. Эффект от введения гормонопрепаратов развивается не сразу, поэтому назначение глюкокортикоидов детям с уже развившимся СДР не достигает цели. Необходимо по крайней мере 24, лучше 48 ч между введением глюкокортикоидов и завершением родов. Тогда в легких плода успевает синтезироваться достаточное количество сурфактанта. Это уменьшает частоту появления СДР и его тяжесть (табл. 14). R. Clyman и соавт. (1981) показали, что введение бетаметазона (в дозе 12 мг внутримышечно и повторно в той же дозе через 12—24 ч, если не произошли роды) женщинам с угрозой выкидыша или преждевременных родов на 28—34-й неделе беременности привело не только к уменьшению частоты и тяжести развития СДР, но и к ускорению созревания артериального протока, его закрытию после рождения. Если в контрольной группе (матери не получали



бетаметазон — 107 детей) частота незаращения этого протока была 34 %, то среди 130 детей, матери которых получали до родов бетаметазон, функционирующий артериальный проток был у 18 %.

Одновременно с глюкокортикоидами назначают вещества, подавляющие сократительную активность матки (орципреналин, магния сульфат, этанол и др., см. гл. 1).

Из глюкокортикоидов используют: гидрокортизон, вводимый 1 раз внутримышечно в дозе 100 мг [Dlucholocky S. et al., 1976], бетаметазон (ацетат или фосфат, которые вводят 2 раза внутримышечно по 6 или 12 мг с перерывом в 24 ч) [Ballard R., Ballard P., 1975; Ballard P. и соавт., 1980], дексаметазон (по 12 мг внутримышечно ежедневно 3 дня с перерывами в 24 ч или одномоментно 25 мг внутривенно), преднизолон (60—100 мг внутривенно ежедневно в течение 3 дней) [Loewenich V. et al., 1980; Wauer R., Lachmann B., 1980]. Если роды не наступили, то через 10 дней введение глюкокортикоидов повторяют.

Наиболее выражен эффект глюкокортикоидов обычно у детей с большей степенью недоношенности.

О. Л. Барышек и Г. В. Татаринов (1981) у 55 женщин с угрозой позднего выкидыша или преждевременных родов применяли дексаметазон в течение 2 дней до родов (по 2 мг 3 раза в день внутрь). В обеих группах, по сравнению с детьми, родившимися в сопоставимых группах от матерей, не получавших дексаметазон, статистически достоверно снизились мертворождаемость и смертность, вызванные СДР. Особенно четким был эффект в группе недоношенных, родившихся на 33—37-й неделе беременности: мертворождений и ранней неонатальной смертности не было (в контроле — 5,6 %); заболело СДР в 2,6 раза меньше новорожденных, смертности от СДР также не было, тогда как в контрольной группе детей (матери не получали дексаметазон перед родами) умерло 14,3 % детей.

Р. Ballard и соавт. (1980) проанализировали зависимость между количеством внутримышечных введений глюкокортикоидов (в частности, бетаметазона) беременным женщинам до рождения недоношенного ребенка, степенью его незрелости, полом и развитием СДР. Эти авторы вводили женщинам с преждевременно начавшимися родами 12 мг бетаметазона внутримышечно; если роды не произошли, то эту дозу повторяли через 12—24 ч. Максимальная длительность лечения была 10 дней. Оптимальный эффект, заключавшийся в снижении частоты и тяжести СДР у новорожденных, отметили при введении препарата за 2 дня до завершения родов. При меньшем и большем промежутке времени он был незначительным. Авторы отметили большую эффективность препарата у девочек (табл. 15).

Р. Ballard и соавт. (1980) обратили внимание на то, что эффективность бетаметазона у мальчиков и девочек различна,



а его концентрация в их крови одинакова. Они не нашли различий и в уровне кортизола, дегидроэпиандростерона и соматотропного гормона. Уровни этих гормонов и у девочек, и у мальчиков менялись в одно и то же время; нормализация их происходила к 7-му дню.

Таблица 15

Влияние пренатального введения (за 2 дня до родов) бетаметазона на возникновение СДР у недоношенных детей

[Ballard P. et al., 1980]

Группа детей (масса тела в г)	Лечение	Возникновение СДР, %	
		у девочек	у мальчиков
751,0—1750,0	Бетаметазон	12	35,5
	Контроль	43,8	58,5
До 1250,0	Бетаметазон	18,2	22,2
	Контроль	59,3	83,9
1251,0—1750,0	Бетаметазон	7,1	40,9
	Контроль	34,8	35,5

Поскольку глюкокортикоиды способны повышать артериальное давление (усиливая реакцию на эндогенные катехоламины), их боялись назначать роженицам с явлениями нефропатии. Однако появились клинические наблюдения, свидетельствующие об успешном использовании глюкокортикоидов у таких женщин (с гипертензией, отеками, протеинурией). Сначала им вводят внутривенно апрессин (гидралазин), если диастолическое артериальное давление выше 110 мм рт. ст., и доводят его до 90—100 мм рт. ст. Затем для подавления сокращений матки назначают магния сульфат или этанол. D. Nochimson, R. Petrie (1979) на фоне названной подготовки применяли бетаметазон (дважды по 12 мг внутримышечно с перерывом в 24 ч) у 20 женщин с тяжелой гипертонией или преэклампсией (длительность беременности 27—33 нед). Введение глюкокортикоида не вызвало дальнейшего повышения артериального давления у женщин.

Из 21 родившегося ребенка СДР был у 5 (23 %), погибло 2 детей (масса тела при рождении — 765,0 и 1510,0; у матерей этих детей была преэклампсия).

Установлено, что при родах, продолжающихся более 48 ч, легкие, как правило, созревают, и БГМ у таких недоношенных детей развивается редко и протекает нетяжело.

Введение глюкокортикоидов может повлиять на гормональный баланс и метаболические процессы как в организме женщины, так и плода. По наблюдениям W. Sippell и соавт. (1980), введение 8 мг бетаметазона за 24—48 ч до родов привело к снижению уровня в плазме крови матери альдостерона, кортикостерона, кортизола, гидрокортизона, прогестерона и неко-



торых других стероидов. У новорожденных этих женщин также отмечено выраженное снижение уровня названных стероидов; авторы особенно подчеркивают снижение содержания альдостерона и гидрокортизона до 15 и 30 % от уровня в крови интактных детей соответственно. Уровень альдостерона нормализовался лишь к концу 2-й недели постнатальной жизни. В этот период авторы рекомендуют контролировать и поддерживать нормальный уровень водно-электролитного баланса, поскольку бетаметазон (как и дексаметазон), сохраняющийся в организме ребенка, обладает достаточно выраженной глюкокортикоидной, но не минералокортикоидной, активностью.

В. MacArthur и соавт. (1981) сообщили о катамнезе в течение 5 лет у 177 недоношенных детей, матери которых получали до родов бетаметазон. Их развитие сопоставлялось с рандомизированной по основным показателям контрольной группой недоношенных. Оказалось, что ни по физическому, ни по психомоторному развитию (с определением коэффициента интеллектуальности по разным шкалам), ни по заболеваемости, ни по смертности (в возрасте от 1 мес до 4 лет) статистически достоверных различий в этих группах не было. Более того, матери девочек, которые получили до родов бетаметазон, реже жаловались на плохой аппетит и частую заболеваемость детей.

Целесообразно, вероятно, указать и на то, что, согласно D. Johnson и соавт. (1981), введение женщинам при угрозе выкидыша и преждевременных родов бетаметазона приводит не только к увеличению выживаемости и снижению неонатальной смертности недоношенных детей, но существенно уменьшает стоимость их выхаживания. В разных группах недоношенных плата за госпитальное лечение в роддоме снижалась на 2—11 тыс. долларов. Конечно, в нашей стране медицинская помощь бесплатная, но считать деньги при ее осуществлении тоже надо уметь.

Этимизол — производное ксантинов, обладающее способностью стимулировать секрецию АКТГ и через него — секрецию глюкокортикоидов. Его можно назначать недоношенным детям для поддержания стимулирующего влияния глюкокортикоидов на секрецию сурфактанта в легких. Вводят его внутримышечно в дозе 0,2—1 мг/кг 1—3 раза в сутки в течение 2—3 дней. Этимизол относится к числу аналептиков. Он активизирует ретикулярную формацию ствола мозга, которая, в свою очередь, повышает активность дыхательного центра. Поэтому его иногда применяют для стимуляции дыхания у недоношенных и детей, родившихся в асфиксии. Следует, однако, предостеречь от широкого использования этимизола в качестве стандартного компонента инфузируемых растворов в пупочную вену всем детям, родившимся в асфиксии, что практикуют некоторые неонатологи. Согласно Л. Т. Ломако (1982), этимизол в дозе 1 мг/кг так же, как и 1 мл аналептической смеси А. Н. Кудрина (1 мл



содержит: кофеина-бензоата натрия 0,01 г, коразола 0,01 г, стрихнина нитрата и пикротоксина по 0,00005 г) выражено ослабляет сократительную функцию миокарда, снижает среднее и гемодинамическое артериальное давление, повышает диастолическое давление и этим усиливает тканевую гипоксию у детей, родившихся в тяжелой асфиксии. Автор отмечает, что выраженный синдром гиподинамии миокарда левого желудочка у детей, которым вводился этимизол, снимали назначением кокарбоксилазы.

В. К. Ярославский (1983) разработал методику пренатальной профилактики синдрома дыхательных нарушений с помощью этимизола. Женщинам с угрозой прерывания беременности на сроке 28—35 нед назначают этимизол (либо внутривенно 2 мл 1,5 % раствора этимизола в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводить капельно 1 раз в день, либо внутрь по  $\frac{1}{4}$  таблетки 2 раза в день) в течение 6—7 дней. В результате применения этимизола частота развития синдрома дыхательных расстройств у недоношенных детей этих женщин снизилась в 2,5 раза, а умерших от него не было. Даже однократное внутривенное применение этимизола в упомянутых дозах при уже наступивших родах (за 3—12 ч до рождения ребенка) привело к снижению частоты развития разбираемого синдрома.

Тироксин и трийодтиронин. К числу гормонов, способных стимулировать синтез сурфактанта, относят тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин ( $T_3$ ). При обследовании 16 здоровых недоношенных детей и 32 аналогичных детей с тяжелым дыхательным расстройством R. Cuestas и R. Engel (1979) обнаружили, что у детей с СДР меньше, чем у детей без него, уровень  $T_3$ ,  $T_4$ , тиреотропного гормона, индекс свободного  $T_4$ . Низкие уровни сохранялись на протяжении 2—3 мес. У этих же детей отмечена недостаточность реакции на тиреолиберин (гипоталамический гормон). Авторы пришли к заключению, что гипотиреоидное состояние у детей с СДР является не следствием названной патологии, а одной из ее причин. Они допустили недостаточность гипоталамуса и/или гипофиза еще у плода, что нарушает функцию щитовидной железы, гормоны которой необходимы для нормального синтеза глюкокортикоидов, являющихся основными стимуляторами синтеза сурфактанта.

R. Cuestas и R. Engel (1979) высказали предположение о необходимости назначения тиреоидных гормонов недоношенным детям для профилактики СДР.

W. Schönberger и соавт. (1981) сообщили о результатах профилактического применения комбинации  $T_4$  (25 мкг) и  $T_3$  (5 мкг) у недоношенных детей (с гестационным возрастом меньше 37 нед и с массой тела при рождении меньше 2200,0). 45 таких детей получали названную комбинацию гормонов, а 55 детей — нет. Обе группы были идентичны и по гестационному возрасту, и по показателю Апгар при рождении. В 1-й



группе умерло 3 ребенка (6,6 %), во 2-й (контрольной) — 16 детей (29 %). Данная работа свидетельствует о действительной необходимости назначения гормонов щитовидной железы недоношенным детям для профилактики СДР. Авторы обращают внимание на то, что использованная ими доза оказывалась недостаточной в период острой фазы СДР для поддержания нормального уровня тиреоидных гормонов в крови, и рекомендуют в этот период ее удваивать. При отсутствии СДР возмещающую терапию необходимо продолжать до достижения ребенком массы тела 2500,0.

Вместе с тем следует отметить, что у новорожденных детей с гипотиреозом (как доношенных, так и недоношенных) более высокой частоты СДР по сравнению с общей популяцией нет. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения значения не только гормонов самой щитовидной железы ( $T_3$  и  $T_4$ ), но и гормонов гипоталамуса и гипофиза, участвующих в регуляции ее функции, для развития легких, синтеза сурфактанта.

Амброксол и его метаболит бромгексин. Оба вещества (выпускаемые в ГДР) относятся к отхаркивающим и противокашлевым средствам и вместе с тем обладают способностью стимулировать образование сурфактанта в легких. При использовании амброксола с лечебной целью (по 8 мг/кг в день внутривенно медленно 6 дней) у недоношенных новорожденных детей с уже развившимся СДР выявлена лишь тенденция к улучшению состояния по сравнению с новорожденными, не получавшими данный препарат, хотя у них и обнаружено оптимальное отношение лецитина к сфингомиелину в бронхиальном секрете [Finnilä M. et al., 1978]. Повышение суточной дозы амброксола до 20 мг/кг (введение также внутривенное в течение 7 дней) не привело к повышению клинического и физиологического эффекта [Wauer R. et al., 1980]. В то же время применение бромгексина (50 мг/(кг·сут) внутривенно в течение 3 дней до родов) и нихолина (10 мг/(кг·сут) внутрь 7 дней до родов) вызывало четкое ускорение выздоровления от БГМ [Wauer R. et al., 1980]. При назначении бромгексина с профилактической целью эффект оказался таким же, как от введения дексаметазона. Так, E. Müller-Tyl, H. Salzer (1978) сопоставили результат профилактического введения дексаметазона и амброксола женщинам с угрожающим выкидышем или предполагаемыми преждевременными родами. 26 женщин получали дексаметазон (по 12 мг внутримышечно ежедневно в течение 3 дней или однократно внутривенно 20 мг), а 35 женщин получали амброксол (по 800 мг ежедневно в течение 5 дней или однократно в виде внутривенной инфузии 1000 мг в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида). Частота «синдрома слабых легких» в обеих группах была гораздо ниже, чем в аналогичной, но нелеченной группе детей. Нежелательных эффектов ни у мате-



рей, ни у новорожденных не отмечено. Все же R. Waier и соавт. (1980), применявшие амброксол по той же схеме, отметили снижение частоты развития БГМ у недоношенных на 50 %, тогда как введение преднизолона по 100 мг 3 дня внутривенно привело к снижению частоты БГМ в 2,2 раза.

*β-Адреномиметики* (салбутамол, тербуталин, изоксуприн, ритодрин). Обнаружена способность β-адреномиметиков стимулировать синтез и освобождение сурфактанта из альвеолярных клеток II типа. О возможном значении β-адреномиметиков для профилактики СДР сообщил G. Ryden (1979), применивший эти препараты (салбутамол, тербуталин) для пролонгирования беременности у женщин с преждевременными родами.

L. Cabero и соавт. (1979) установили, что введение адреномиметиков снижает частоту СДР у новорожденных, матери которых страдали легкой и средней тяжести формами сахарного диабета.

J. Salvat и соавт. (1978) для профилактики СДР у новорожденных назначили их матерям (58 женщин) одновременно бетаметазон и салбутамол. Контрольная группа женщин (92) такого лечения не получала. В первой группе СДР развился у 4 детей (6,9 %), а в контрольной группе — у 21 ребенка (22,8 %). Авторы считают, что совместное применение названных препаратов уменьшило опасность возникновения нарушений дыхания у детей.

*Искусственный сурфактант.* Давно велись попытки создать искусственный сурфактант, чтобы восполнить его недостаток в дыхательных путях недоношенных детей, но длительное время это не удавалось. T. Fujiwara, F. Adams (1980) сообщили о создании такого препарата. Из легких быков они извлекли дипалмитоиллецитин, добавили к нему фосфатидилглицерин и некоторые другие компоненты. В эксперименте на недоношенных кроликах препарат вызвал отличный эффект. Клиническое испытание проведено на 10 недоношенных детях (гестационный возраст в среднем — 30 нед, средняя масса тела при рождении — 1552,0, средний возраст к началу лечения — 12 ч) с расстройством дыхания, не устранимым вдыханием высоких концентраций кислорода. Через эндотрахеальную трубку в течение 20 с им влили 4—6 мл суспензии сурфактанта (в 1 мл суспензии содержалось примерно 19 ммоль липидного фосфата). Затем 2—4 мин давали вдыхать 100 % кислород через респиратор. Через 20 мин — 3 ч удавалось снизить концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе с  $81 \pm 7$  до  $38 \pm 5$  %. Вскоре у детей улучшилась периферическая циркуляция; большинство отклонений от нормы, выявленных рентгенологически, исчезло в течение  $1\frac{1}{2}$ —6 ч. Никаких токсических или нежелательных эффектов у детей не отмечено. Поскольку полупериод жизни препарата около 7 дней, то вполне достаточно оказалось одного вливания.



*Препараты крови.* Следует отметить работы, свидетельствующие о положительном влиянии заменного переливания крови (ЗПК), проведенного в первые 8—24 ч жизни, на исход лечения детей с СДР.

М. Delivorio-Papadopoulos и соавт. (1976) провели ЗПК в первые 8 ч жизни у детей с массой тела при рождении меньше 1250,0 без тяжелого СДР (63 ребенка) и у детей с разной массой тела, но с тяжелой формой СДР (82 ребенка). В 1-й группе выжило 86 % (в контроле — 57 %), а во 2-й — 59 % (в контроле — 39 %). Аналогичные результаты получены М. Got-tuso и соавт. (1976).

Положительный эффект ЗПК при БГМ может быть, в частности, объяснен и его влиянием на фибринолитическую систему. Известно, что альвеолярные гиалиновые мембраны состоят частично из фибрина. Недоношенные дети имеют пониженный уровень плазминогена, и они, вероятно, не могут развить достаточно активный фибринолиз, защитивший бы их от отложений фибрина в альвеолах. G. Ambrus и соавт. (1974) сопоставили две группы недоношенных детей — 51 нелеченный и 49 леченных при рождении плазминогеном. В 1-й группе у 7 детей развилась средней тяжести БГМ и у 10 детей тяжелая БГМ; умерло 5 детей от БГМ и 2 — от других причин (сепсис, герпес-инфекция). Во 2-й группе тяжелое течение БГМ отмечено у 3 и средней тяжести — у 13 детей; умерших от БГМ не было, от других причин умерло 2 детей (врожденный порок сердца, гидроцефалия). Плазминоген авторы вводили в вену пуповины при рождении в следующих дозах: масса тела 1—1,69 кг — 7,5 ЕД; 1,7—2,5 кг — 15 ЕД. 1 ЕД — количество, которое может растворить 0,6 мл 0,3 % чисто фибринового сгустка за 2 мин при температуре 45 °С. Других работ о результатах применения плазминогена при БГМ у новорожденных больше не встретилось, но названный препарат привлекает к себе внимание потому, что его можно использовать для лечения детей с уже развившейся БГМ, а не для профилактики, как глюкокортикоиды и другие вышеназванные средства.

Уместно отметить, что многочисленные попытки применить при БГМ как с лечебной, так и с профилактической целью гепарин себя не оправдали, а гепарин, назначаемый в аэрозоле, тормозит синтез сурфактанта [Maak B., Frenzel J., 1976; Gross S., Stuart M., 1977].

*Общие мероприятия.* Лечение детей с БГМ, конечно, не сводится только к вышеизложенному. Необходимо контролировать и, если возможно, нормализовать: газы крови (кислород и углекислый газ), биохимические и физиологические показатели (артериальное давление, температуру тела, кислотно-основное состояние, гликемию, уровень электролитов и пр.), состояние артериального протока, функцию легочной ткани [Roberton N., 1979]. Нельзя допускать развитие у ребенка гипотермии, так



как при снижении температуры тела ниже  $35^{\circ}\text{C}$  синтез сурфактанта прекращается. Необходимо устранять патологический ацидоз, так как при снижении рН ниже 7,15 синтез сурфактанта резко снижается или прекращается. Для этой цели вливают 2,1 % раствор натрия гидрокарбоната со скоростью 1 мл/мин. Необходимое количество 2,1 % раствора натрия гидрокарбоната рассчитывают по формуле: дефицит ВЕ · массу тела (кг). Натрия гидрокарбонат можно вводить только после налаживания адекватной вентиляции легких. Об опасностях и осложнениях введения натрия гидрокарбоната см. стр. 60. Нецелесообразно сочетать введение натрия гидрокарбоната с осмотическими диуретиками (сорбитом, маннитом и др.).

Если диагностируется БГМ или возникает подозрение на ее развитие, энтеральное питание прекращается и с первых часов внутривенно вводят 10 % раствор глюкозы, начиная с 50 мл/кг в первые сутки с повышением ежедневно на 20—30 мл/кг [Chiswick M., 1978]. С 3-го дня, а по показаниям и раньше, рассматривается вопрос о добавлении электролитов, белковых препаратов.

Кислородотерапия должна осуществляться смесью с воздухом (оптимально с гелием) при содержании кислорода не более 40 % (см. стр. 53). Подозрение или диагностика СДР (одышка: более 60 дыханий в минуту; западение межреберных промежутков, мечевидного отростка грудины; напряжение крыльев носа; затрудненный выдох, сопровождаемый стоном, «хрюканьем», хрипами в конце выдоха при аускультации; пена на губах, цианоз, не исчезающий при дыхании кислородом через воронку; лабораторные показатели: рН менее 7,25 при  $\text{pCO}_2$  выше 7,33 кПа;  $\text{pO}_2$  ниже 6 кПа) являются показанием для вспомогательной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях (иногда ее называют ДПДКВ — дыхание с положительным давлением конца выдоха). Для этого используют либо маски, либо носовые катетеры, мешок Мартина — Буйера, либо метод Грегори. Регулируют величину положительного давления (от 2—3 до 6—8 см вод. ст.), а также содержание кислорода во вдыхаемом воздухе по исчезновению цианоза, нормализации газового состава крови [Исаков Ю. Ф. и др., 1981]. Оптимальным в этом плане является постоянный контроль напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной крови через катетер в пупочной артерии или с помощью транскутанного монитора.

При применении ДПДКВ необходимо помнить, что оно осуществляется с включением механизмов активного выдоха, поэтому при нем противопоказан фенobarбитал и другие барбитураты, подавляющие экспираторные структуры дыхательного центра (цит. по И. С. Бреславу, В. Д. Глебовскому, 1981).

При рецидивирующих апноэтических эпизодах или полной остановке дыхания, когда  $\text{pO}_2$  ниже 6 кПа (45 мм рт. ст., не-



смотря на дыхание 95—100 % кислородом), рН ниже 7,2 (не смотря на введение натрия гидрокарбоната), рСО<sub>2</sub> более 8,67 кПа (80 мм рт. ст.), ребенка переводят на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), при этом рО<sub>2</sub> крови не должно превышать 80 мм рт. ст.

Детям, находящимся на ИВЛ, показано назначение антибиотиков (пенициллиновой группы) для профилактики инфекции, гепарина (около 10 ЕД/кг каждые 6 ч) для профилактики ДВС. О симптоматической терапии при нарушении функции сердечно-сосудистой системы, дыхания — см. соответствующие главы.

Современные методы выхаживания недоношенных при постоянном мониторинге за основными физиологическими и биохимическими показателями позволяют снизить летальность при БГМ в группе детей с массой тела более 1 кг до 10 % [Исаков Ю. Ф. и др., 1981; Robertson N., 1979].

**Лекарственные средства, применяемые при периодическом дыхании и апноэ у недоношенных детей.** Около 30—50 % недоношенных детей в первые дни жизни дают остановки дыхания на 5—10 с, что чередуется с периодами обычного, регулярного дыхания 50—60 в минуту [Квасов Д. Г. и Шипова Н. В., 1962; Пузырева Н. И., 1973; Полякова Г. П., 1974; Сотникова К. А. и др., 1981; Chiswick M., 1978]. Н. И. Пузырева (1973) наблюдала у здоровых недоношенных дыхание типа Биота, Чейна — Стокса, а также периодическое и регулярное снижение амплитуды дыхательных движений. Наиболее типично периодическое дыхание для недоношенных первых дней жизни, но оно может персистировать до 6 нед. Согласно М. Chiswick (1978), брадикардия во время таких коротких периодов апноэ может и не развиваться, а рН плазмы крови даже, как правило, слегка повышен (7,44).

Этиология периодического дыхания у недоношенных неясна. Поскольку оно у здоровых недоношенных возникает в покое или во время сна и исчезает каждый раз при повышении двигательной активности ребенка, то Н. И. Пузырева (1973) считает, что этот тип дыхания возникает из-за снижения возбудимости дыхательного центра в связи с уменьшением поступления импульсов с различных рецепторных зон (проприо- и экстерорецепторов). Периодическое дыхание исчезает при дыхании 25—30 % кислородом, повышенном содержании СО<sub>2</sub> во вдыхаемом воздухе. Это дало основание И. А. Аршавскому (1967) и многим другим исследователям говорить о пониженной возбудимости дыхательного центра у таких недоношенных.

Однако только что названному мнению противоречат следующие факты: периодическое дыхание сочетается с регулярным и нередко появляется не сразу после рождения, а через несколько дней.

Большое внимание неонатологов привлекают работы Н. Г. Палёновой (1963—1980), которая установила наличие спиналь-



ного дыхательного центра и возможность поражения передне-внутренней группы нервных клеток переднего рога спинного мозга у недоношенных детей как внутриутробно, так и в первые дни жизни. На секции у недоношенных детей, переносивших повторные апноэ и погибших в возрасте от 2 нед до 2 мес, она находила расстройства кровообращения, кровоизлияния, гибель нейронов спинного мозга [Палёнова Н. Г., 1980]. Отсюда, учитывая достаточно широкое распространение родовой спинальной травмы, спинальной недостаточности [Ратнер А. Ю., 1978], нельзя исключить, что именно спинальная патология ответственна за часть случаев периодического дыхания у недоношенных.

Под апноэ недоношенных подразумеваются остановки дыхания на 20—30 с (и больше), сопровождающиеся брадикардией (до 100 сокращений в минуту и меньше) и цианозом. Появляются апноэ обычно не сразу, а через 2—3 дня после рождения. Число эпизодов апноэ и их тяжесть могут колебаться в больших пределах, достигая 40—80 раз в сутки. Столь часто повторяющиеся остановки дыхания нарушают состояние ребенка и могут стать причиной его гибели, развития внезапной смерти (обычно во время сна).

D. Alix и соавт. (1979) предлагают различать первичные и вторичные апноэ. Первичные связаны: а) с незрелостью головного мозга, заключающейся в недостаточном развитии синаптических структур, дисфункции медиаторов в мозге и недостаточностью адаптации к афферентным импульсам; б) с межцентральными нарушениями, проявляющимися в преобладании парадоксального сна (см. ниже); в) с незрелостью периферических компонентов рефлекторных дуг, участвующих в регуляции дыхания (реакция на гипоксию, гиперкапнию и другие нервные — рефлекс Геринга и Брейера — или кожные стимулы). Вторичные апноэ могут быть следствием церебральных (геморрагии), метаболических, инфекционных, гипоксических, токсических и травматических явлений.

Апноэ наиболее часто встречается у недоношенных с меньшим гестационным возрастом и массой тела при рождении меньше 1700,0 (у 30 % детей) и значительно реже у более доношенных детей (с массой тела больше 1700,0 — 0,3 %). У здоровых доношенных детей таких приступов апноэ обычно не наблюдают; у них могут быть кратковременные задержки дыхания, не дольше 15 с, не сопровождаемые брадикардией и цианозом.

Любые задержки дыхания обычно наблюдаются во время сна; преимущественно в период сна с быстрыми движениями глазных яблок (БДГЯ), который еще называют «активным», парадоксальным сном. В этот период происходит активация нисходящей тормозной ретикулярной формации ствола мозга, приводящая к угнетению и нейронов, регулирующих дыхание.



J. Gould и соавт. (1977) полагают, что в состоянии сна с БДГЯ происходит угнетение не только нейронов, инициирующих вдох (что приводит к возникновению апноэ), но и рефлекторных механизмов, посылающих афферентную импульсацию к центральным структурам и прекращающих задержки дыхания. Основным они считают торможение нейронов, инициирующих вдох.

Еще раз подчеркнем, что развитие апноэ может быть спровоцировано или усугублено внутричерепными геморрагиями, септициемией, гипогликемией и некоторыми другими патологическими состояниями. В связи с этим при лечении детей с апноэ прежде всего надо стремиться выяснить его причину и устранить ее.

Вместе с тем и при идиопатическом — первичном и при вторичном апноэ используют одни и те же методы нормализации дыхания: вдыхание воздуха с обогащением его кислородом до 25—30 %, тактильную стимуляцию, ДПДКВ, ИВЛ с ПДКВ.

Мониторное наблюдение (включающее транскутанное определение  $pO_2$  за такими недоношенными — оптимальный метод выхаживания. Уместно упомянуть, что В. Speidel (1982), непрерывно регистрировавший  $pO_2$  крови в пупочной артерии недоношенного ребенка с СДР, показал, что такие обычные обследования, как взятие крови из пятки для анализа, осмотр, измерение температуры, процедуры при рентгенографии и пр., а также установка капельницы для внутривенного вливания, приводили к апноэ, значительной гипоксемии. Отсюда ясно, что покой, минимум травмирующих процедур — одно из необходимых условий лечения недоношенных.

**Метилксантины.** Все больше внимания уделяется использованию метилксантинов — теофиллину (и его препарату эуфиллину) и кофеину — при лечении детей с апноэ. Впервые для этой цели теофиллин был применен J. Kuzemko и J. Paala (1973). Последующие клинические наблюдения подтвердили способность ксантинов устранять апноэ или эффективно уменьшать их частоту и длительность. Так, Т. Gerhardt и соавт. (1978) наблюдали 14 недоношенных детей (гестационный возраст — 30,2 нед, масса тела при рождении — 1552,0), у которых регистрировали  $29,7 \pm 2,7$  эпизода апноэ в сутки. После лечения теофиллином число этих эпизодов снизилось до  $4,4 \pm 1,2$  в сутки, при этом их продолжительность стала меньше.

Помимо устранения апноэ, метилксантины могут (в зависимости от дозы) увеличить число дыханий в минуту, альвеолярную вентиляцию (т. е. ликвидировать типичную для недоношенных альвеолярную гиповентиляцию), улучшить показатели газов крови (снизить парциальное давление углекислоты и увеличить парциальное давление кислорода в артериальной крови), снизить концентрацию ионов водорода, устранить необходимость в механической вентиляции легких. После их введения дыхание становится регулярным, возрастает минутный

объем вентил.  
1980].

Эти эффек-  
а постепенно  
на фоне про-  
зоды апноэ  
и брадикар-  
больных. Ин-  
оно может п-

Механизм  
недостаточно  
нии разных  
вают призна-  
полагают, с  
импульсаций  
[Gerhardt Т.  
наков стиму-  
1980]. Допу-

и приводит к  
Возможн  
на) с аден  
в ЦНС и в  
способностью у  
медиаторов  
теофиллина  
с БДГЯ, но,  
двух ретик

Одновремен  
ния кислоро  
через 24—48  
2,5 мг/кг, за  
рот) потреб  
 $8,1 \pm 0,6$  мл/  
с  $8,6 \pm 1,4$  до  
до  $1,2 \pm 0,4$   
дыхательных

С 1973  
исследования  
жимов в ис-  
дозы и режи  
после изуче

Недонош  
лин, либо  
ляющий соб  
филлине со-  
лина должн

4 и в. м



объем вентиляции [Gerhardt T. et al., 1979; Aranda J. et al., 1980].

Эти эффекты развиваются не сразу после начала лечения, а постепенно, становясь наиболее отчетливыми к концу 1—2 сут на фоне продолжающегося лечения. При этом оставшиеся эпизоды апноэ становятся короче, реже сопровождаются цианозом и брадикардией. Длительность лечения различна у отдельных больных. Иногда достаточно 2—3 дней, а у отдельных детей оно может продолжаться месяц и дольше.

Механизм такого терапевтического действия ксантинов еще недостаточно ясен, но, видимо, он неодинаков при использовании разных доз. В дозах выше 10—12 мг/(кг·сут) обнаруживают признаки стимуляции дыхательного центра, связанной, как полагают, с повышением поступления к нему афферентной импульсации и со снижением порога реакции на углекислоту [Gerhardt T. et al., 1979]. В дозах меньше 10 мг/(кг·сут) признаков стимуляции дыхания не обнаруживают [Myers Ph. et al., 1980]. Допускают, что ксантины изменяют характер сна, что и приводит к исчезновению апноэ.

Возможно, имеет значение антагонизм теофиллина (и кофеина) с аденозином (медиатором пуринергических нейронов в ЦНС и в периферическом ее отделе), который обладает способностью угнетать функцию нейронов, нарушая освобождение медиаторов из пресинаптических окончаний. После введения теофиллина у ребенка по-прежнему преобладает активный сон с БДГЯ, но, вероятно, уменьшается тормозящее влияние нисходящей ретикулярной формации на структуры мозга, регулирующие дыхание, так как частота апноэ снижается.

Одновременно у детей обнаруживают повышение потребления кислорода. Так, А. Краусс и Р. Аулд (1980) заметили, что через 24—48 ч после начала лечения теофиллином (сначала 2,5 мг/кг, затем 2 мг/кг в день, разделенные на 3 приема через рот) потребление кислорода возросло на 25 % (с  $6,5 \pm 0,4$  до  $8,1 \pm 0,6$  мл/(кг·мин)). В это же время частота апноэ снизилась с  $8,6 \pm 1,4$  до  $1,6 \pm 0,5$  эпизода в час, а брадикардия — с  $4,4 \pm 1,1$  до  $1,2 \pm 0,4$  эпизода в час. Чувствительность к углекислоте и дыхательный коэффициент практически не изменились.

С 1973 г. большое число авторов проводили тщательные исследования, направленные на поиск оптимальных доз и режимов в использовании ксантинов у недоношенных детей. Эти дозы и режимы применения препаратов удалось выяснить лишь после изучения фармакокинетики и особенностей их метаболизма в данной возрастной группе.

Недоношенным новорожденным назначают либо сам теофиллин, либо его препарат эуфиллин (аминофиллин), представляющий собой комбинацию теофиллина с этилендиамином. В эуфиллине содержится 75—85 % теофиллина, поэтому доза эуфиллина должна быть на  $\frac{1}{5}$  больше дозы теофиллина.



После приема теофиллина через рот до кормления у недоношенных усваивается примерно 80 % принятой дозы, кормление существенно снижает его всасывание. Скорость всасывания и достигаемая концентрация в крови неодинаковы у разных детей, поэтому для получения быстрого эффекта предпочитают вводить препарат внутривенно. Ректально теофиллин обычно не назначают, так как он раздражает слизистую оболочку прямой кишки. Внутримышечные и тем более подкожные инъекции эуфиллина очень болезненны, и их следует избегать.

После внутривенного введения насыщающей дозы теофиллина 5,5—6 мг/кг (т. е. 6,6—7,2 мг/кг эуфиллина) в крови возникает концентрация, равная 8 мг/л, а в плазме крови — 10 мг/л. Для поддержания этой терапевтической концентрации J. Aranda с соавт. (1980) рекомендуют, в зависимости от возникшего уровня препарата в крови, вводить его внутривенно либо по 1 мг/кг каждые 8 ч, либо по 2 мг/кг каждые 12 ч.

H. Lagerkrantz с соавт. (1980) показали, что для ликвидации или значительного снижения частоты и длительности апноэ можно создавать и меньшие концентрации теофиллина в плазме крови, равные 7,2 мг/л (40 ммоль/л). Для этой цели они в течение 30 мин внутривенно вводят насыщающую дозу аминофиллина (10—11,5 мг/кг), а затем через рот поддерживающую дозу этого препарата (2—3 мг/кг) каждые 12 ч.

Ph. Myers с соавт. (1980) убедительно показали эффективность еще меньших доз и концентраций теофиллина в крови. Они назначали теофиллин через назогастральную трубку в начальной дозе 2,5 мг/кг, а затем, через 8 ч, переходили на поддерживающую дозу 2 мг/(кг·сут), разделенную на 3 приема через рот. При этом в плазме крови поддерживалась концентрация, равная 2,8—3,9 мг/л. Все названные концентрации, резко снижающие частоту и длительность эпизодов апноэ в течение суток, значительно меньше тех (10—20 мг/л), что создают для устранения приступов бронхиальной астмы. Следует, однако, учесть, что у недоношенных новорожденных меньшая часть теофиллина (36,4 %) связывается с белками плазмы крови, поэтому свободная его фракция (63,6 %) у них больше, чем у старших детей и взрослых (53,6 %). Это, видимо, и способствует развитию фармакологического эффекта от меньших доз [Aranda J. et al., 1976].

У взрослых теофиллин в печени подвергается деметилированию у 1-го или 3-го азота (и превращается в 3- или 1-метилксантины соответственно) и гидроксигированию у C<sub>8</sub> (превращаясь в 1,3-диметилмочевую кислоту). Оба процесса осуществляются при участии цитохрома P-450. У недоношенных детей этих метаболитов не обнаруживают. В неизменном виде с мочой у взрослых выводится 10 % принятой дозы теофиллина,

а у недо-  
у новоро-  
т. е. под-  
против,  
(1980)  
что де-  
низме р-  
локом м-  
мых по-  
Элим-

ленно; п-  
6 раз  
жизни  
жизни  
значите-  
стать ра-  
вые 2 н-

В св-  
щегося  
нии мож-

Так,  
внутри  
масса т-

что в 1-  
2,4—6,8,  
ме в 1-й

9-й день  
ции ста-  
После о-  
3—4 дня

Эти  
следует  
предпоч-

филлина  
ляция, т-  
(15—20

в учаще-  
с одновр-  
динамик-

В более  
виться п-  
дороги,  
будимос-

ляную п-  
гургитал-  
ЦНС. Д-  
рожные



а у недоношенных детей — 90 % [Grygiel J., Birkett D., 1980]. У новорожденных 2 % теофиллина превращаются в кофеин, т. е. подвергаются не деметилированию, как у взрослых, а, напротив, дополнительному метилированию. J. Brazier с соавт. (1980) с помощью стабильных изотопов теофиллина показали, что действительно кофеин образуется из теофиллина в организме ребенка, а не попадает к нему через плаценту или с молоком матери (ведь кофеин содержится в напитках, употребляемых почти всеми людьми).

Элиминирует теофиллин из организма новорожденных медленно; полупериод его пребывания в плазме равен 30 ч, что в 5—6 раз больше, чем у взрослых. После 3 нед постнатальной жизни клиренс теофиллина увеличивается, и полупериод его жизни в плазме снижается (до 19,8 ч), но все же остается значительно выше, чем у взрослых. К 25-му дню клиренс может стать равным 39 мл/(кг·ч) вместо 8,56—17,6 мл/(кг·ч) в первые 2 нед жизни [Aranda J. et al., 1980].

В связи с медленной элиминацией теофиллина (и образующегося из него кофеина — см. ниже) при повторном его введении может произойти кумуляция ксантинов.

Так, Р. Baltassat и соавт. (1980), назначая теофиллин внутрь недоношенным детям (26—33-я гестационные недели, масса тела — 700,0—1960,0) в дозе 0,5—2 мг/кг, обнаружили, что в 1-й день лечения его концентрация в плазме была равна 2,4—6,8, на 9-й день — 8—18 мг/л; содержание кофеина в плазме в 1-й день назначения теофиллина составляло 0,5—0,7, на 9-й день — 2,9—8,2 мг/л. К 16-му дню лечения их концентрации стали почти одинаковы: 4—9 и 5—8 мг/л соответственно. После отмены теофиллина он исчезал из плазмы ребенка через 3—4 дня, а кофеин обнаруживали в течение 9 дней.

Эти особенности кинетики и биотрансформации теофиллина следует учитывать при лечении недоношенных детей и отдавать предпочтение меньшим дозам (см. выше). При введении теофиллина в дозах выше 10 мг/(кг·сут) может произойти кумуляция, тогда возникнут высокие концентрации в плазме крови (15—20 мг/л) и разовьется интоксикация. Она проявляется в учащении сердечных сокращений до 160—180 в минуту, часто с одновременным развитием гиподиастолы, ухудшающей гемодинамику; может развиваться суправентрикулярная тахикардия. В более высоких концентрациях (выше 20 мг/л) могут развиться рвота, понос с примесью крови, тонико-клонические судороги, тремор. Эти явления возникают из-за повышения возбудимости миокарда, секреции желудочного сока, включая соляную кислоту, раскрытия нижнего сфинктера пищевода, регуляции, понижения агрегации тромбоцитов, возбуждения ЦНС. Для устранения этих явлений назначают противосудорожные средства — фенobarбитал и/или диазепам (см. гл. 5).



В очень тяжелых случаях можно применять гемодиализ или гемосорбцию.

Следует учесть, что элиминация теofilлина зависит от ряда условий. Она уменьшается при острой сердечной недостаточности (так как ухудшается кровоснабжение элиминирующих органов), при увеличении содержания углеводов в диете (в 4 с лишним раза — Ch. Feldman et al., 1980). У недоношенных с нарушениями сердечной деятельности и при вливании концентрированных растворов глюкозы следует снизить величину дозы и частоту введения теofilлина. Инактивацию теofilлина в печени тормозит эритромицин, поэтому детям, вышедшим из состояния новорожденности, когда печень уже начинает метаболизировать теofilлин, его дозу на фоне введения эритромицина надо снижать.

**Кофеин.** Существуют два основных препарата кофеина: бензоат или салицилат кофеина. Оба препарата не следует назначать новорожденным, особенно при наличии у них гипербилирубинемии. Бензоат, и в несколько меньшей степени салицилат, снижают связывание билирубина с белками плазмы крови, увеличивая этим и его несвязанную фракцию, и опасность билирубиновой энцефалопатии. Детям предпочитают вводить цитрат кофеина. Для этой цели можно смешать равные массы чистого кофеина и лимонной кислоты. Эта смесь хорошо растворяется в воде, и полученный раствор можно стерилизовать кипячением.

Вводят растворы кофеина недоношенным обычно через рот или внутривенно. Всасывается он из желудочно-кишечного тракта быстро. Уже через 30 мин в плазме крови возникают максимальные концентрации, сохраняющиеся в течение 2 ч. Они близки к тем, что отмечены после внутривенного введения препаратов кофеина. Это свидетельствует о полном его всасывании из желудочно-кишечного тракта [Aranda J. et al., 1979b].

Устранение апноэ может быть достигнуто при наличии в плазме крови концентраций кофеина от 3 до 10 мг/л у разных детей. Такие концентрации возникают после введения насыщающих доз: минимальной — 2,5 мг/кг и более оптимальной — 10 мг/кг. Речь идет о дозе кофеина-основания. Эта доза эквивалентна 20 мг/кг кофеина цитрата или 18 мг/кг кофеина-салицилата натрия. Для поддержания этой активной концентрации кофеина в плазме крови назначают поддерживающую дозу — 1 раз в сутки через рот или внутривенно — 2,5 мг/кг кофеина-основания (или 5 мг/кг кофеина цитрата, или 4,5 мг/кг кофеина-салицилата). Первый раз поддерживающую дозу вводят через 24—48 ч после насыщающей. Назначенный режим введения кофеина позволит поддержать его уровень в плазме в пределах терапевтических концентраций, равных 7—20 мг/л.

Элиминирует  
еще медленнее,  
между скоростью  
ным возрастом,  
По данным J.  
кофеина в плаз  
равен  $102,9 \pm 17$ ,  
денных (80 ч)  
кофеин подвер  
возможно образ  
измененном вид  
рожденных бис  
с их мочой в н  
нятой дозы, а  
недостаток мета  
тяжении 3 мес  
До изучения  
в сравнительно  
крови недонош  
концентрации:  
большой терапе  
же от концент  
признаки повы  
ции. P. Kulkarni  
кофеином доно  
дения показате  
20 мин ввели вн  
кофеина (с бен  
интоксикации, м  
никло беспокой  
кардия (пульс  
усиленные реф  
магния и глюк  
бенка была об  
(через 26 и 3  
нобарбитал (5  
лось вводить  
щей терапии  
в две дозы и  
койство и тр  
было 28 мг/л  
50 мг/л для н  
Для контр  
ребенка мож  
воротке, но к  
рации, состав  
крови. N. Kh  
кофеина или



Элиминировать кофеин из организма недоношенных детей еще медленнее, чем теофиллин. Не обнаружено зависимости между скоростью элиминации, с одной стороны, и гестационным возрастом, массой тела при рождении — с другой.

По данным J. Aranda и соавт. (1979a), период полужизни кофеина в плазме крови недоношенных новорожденных детей равен  $102,9 \pm 17,9$  ч, что больше, чем у доношенных новорожденных (80 ч) и грудных детей (26,3 в 1—2,5 мес). У взрослых кофеин подвергается окислительному деметилированию, из него возможно образование до 15 различных метаболитов, а в неизмененном виде выводится всего 2 % принятой дозы. У новорожденных биотрансформация происходит крайне плохо, и с их мочой в неизмененном виде выводится больше 85 % принятой дозы, а окисленных метаболитов — очень мало. Такой недостаток метаболизма сохраняется по крайней мере на протяжении 3 мес постнатальной жизни.

До изучения фармакокинетики кофеина его назначали в сравнительно высоких дозах и часто. При этом в плазме крови недоношенных новорожденных возникали высокие его концентрации: выше 50 мг/л. Хотя кофеин и характеризуется большей терапевтической широтой действия, чем теофиллин, все же от концентрации, равной или выше 50 мг/л, обнаруживают признаки повышенной возбудимости ЦНС и даже интоксикации. P. Kulkarni, R. Dogand (1979) сообщили об интоксикации кофеином доношенного ребенка (через 1 и 5 мин после рождения показатель Апгар был равен 3 и 4). Ему в возрасте 20 мин ввели внутримышечно 125 мг, а через 10 мин еще 250 мг кофеина (с бензоатом натрия). Через 6 ч появились признаки интоксикации, максимально проявившиеся через 26—36 ч. Возникло беспокойство, тахипноэ (80 дыханий в минуту), тахикардия (пульс 150—156 ударов в минуту), тремор конечностей, усиленные рефлексы Моро и хватательный. Уровни кальция, магния и глюкозы в плазме крови были нормальными. У ребенка была обнаружена концентрация кофеина в плазме крови (через 26 и 36 ч после введения препарата) 55 и 52 мг/л. Фенобарбитал (5 мг/кг внутривенно) не устранил тремор, пришлось вводить диазепам (1 мг внутривенно). Для поддерживающей терапии вводили их совместно — фенобарбитал 5 мг/кг в две дозы и 1 мг диазепама в сутки. В возрасте 60 ч беспокойство и тремор исчезли. В возрасте 84 ч в плазме крови было 28 мг/л кофеина. Следовательно, концентрация кофеина 50 мг/л для некоторых детей токсична.

Для контроля за содержанием метилксантинов в организме ребенка можно производить их определение не только в сыворотке, но и в слюне. В ней ксантины содержатся в концентрации, составляющей 76—80 % от концентрации в сыворотке крови. N. Khanna и соавт. (1980) обнаружили, что при уровне кофеина или теофиллина в слюне недоношенного новорожден-



ного меньше 8 мг/л концентрация в сыворотке крови ниже токсической. Т. Гупп и соавт. (1979) проследили развитие 21 недоношенного ребенка, получавшего по поводу апноэ кофеин, и не обнаружили у них нарушений в развитии ЦНС, зрения.

## Глава 7.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Нарушения деятельности сердца у новорожденного — нередкое явление. Они могут быть следствием перинатальной гипоксии, связанной с общими нарушениями гемодинамики у матери или с избирательными нарушениями фето-плацентарного кровотока, а также следствием дыхательного или метаболического ацидоза, чрезмерно открытого артериального протока и пр.

Любая гипоксия немедленно увеличивает нагрузку на сердце, так как у ребенка происходит сужение сосудов как в малом, так и в большом круге кровообращения, что является результатом освобождения катехоламинов и прямого действия углекислоты, особенно на сосуды малого круга. Увеличивается возврат крови к сердцу, в правом желудочке давление может стать равным системному артериальному давлению. В этих условиях миокардиальный кровоток не может удовлетворительно снабжать миокард кислородом [Setzer E. et al., 1980]. Работа же сердца в условиях гипоксии возрастает, так как кровь приходится выталкивать против повышенного давления, потребность миокарда в кислороде повышается. В результате возникает коронарная недостаточность, следствием которой является ишемия миокарда, преимущественно субэндокардиально и в папиллярных мышцах, т. е. участках, наиболее удаленных от коронарных сосудов [De Sa D., 1979; Kibride H. et al., 1980; Donnelly W. et al., 1980].

Названные гемодинамические нарушения приводят к ослаблению сердечных сокращений, появлению аритмий, которые еще больше ухудшают гемодинамику. Возникает порочный круг.

Для устранения сердечной недостаточности и аритмий прежде всего необходимо ликвидировать их причину. Но, кроме того, назначают: кардиотонические средства, улучшающие сократительную деятельность сердца; антиаритмические средства; мочегонные; средства, нормализующие кровяное давление как в легочных сосудах, так и системное.

**Кардиотонические средства.** К кардиотоническим средствам, увеличивающим силу сердечных сокращений, прежде все-



го относятся сердечные гликозы, а также глюкагон и дофамин.

*Сердечные гликозиды (СГ).* Из СГ у новорожденных преимущественно применяют дигоксин и строфантин как препараты быстрого, достаточно сильного и относительно непродолжительного действия.

Главное в действии СГ — увеличение силы сердечных сокращений, без возрастания потребности миокарда в кислороде. СГ повышают поступление ионов кальция внутрь клетки и освобождение их из внутриклеточного пула в цитоплазму (в момент возникновения возбуждения в миокарде), где они способствуют взаимодействию актина и миозина (т. е. сокращению миофибрилл) и активируют АТФазу, расщепляющую АТФ в миозине и поставляющую энергию для этого взаимодействия (т. е. для сокращения). Положительное инотропное действие СГ приводит к увеличению ударного и минутного объема сердца, что улучшает гемодинамику, гемоперфузию различных органов и тканей, кровоснабжение мозга. Все это положительно сказывается на состоянии ребенка.

Эффект СГ наиболее отчетливо проявляется в том случае, если в клетках миокарда не нарушено содержание ионов кальция, необходимых для положительного инотропного действия СГ, калия, необходимого для поддержания нормальной поляризации клеточной мембраны, синтеза АТФ, гликогена, белков, вытеснения ионов водорода из клеток и ликвидации этим внутриклеточного ацидоза. Во внеклеточной жидкости должно быть нормальное содержание ионов натрия. Поэтому при гипокальциемии, гипокалиемии (сопровождаемых гипокальцигистией и гипокалигистией) и гипонатриемии эффективность СГ падает.

Гипонатриемия у новорожденных встречается редко, хотя и может быть при вливании больших количеств плазмозаменителей, не содержащих натрия. Чаще у детей может быть гипернатриемия из-за введения растворов натрия гидрокарбоната. Поэтому дополнительного введения препаратов натрия новорожденному обычно не нужно.

Вводить препараты калия новорожденному в первые 2—3 дня жизни, как правило, также нет необходимости, так как при гипоксии калий теряется из тканей, попадает в кровь, повышая в ней свой уровень. Выводится к тому же калий почками новорожденного медленно, особенно после перенесенной гипоксии. Надо лишь способствовать поступлению калия в клетки миокарда. Для этой цели обычно вводят внутривенно глюкозу с инсулином (8—10 мл 20 % раствора глюкозы с 0,5 ЕД инсулина) и/или препараты магния. У недоношенных детей гипомагниемия встречается довольно часто (см. стр. 137), и для ее ликвидации можно вводить 1 раз в сутки внутримышечно 25 % раствор магния сульфата в дозе 0,2—0,4 мл/кг.

После ликвидации ацидоза у ребенка может развиваться гипокалиемия в связи с возвратом калия в клетки и увеличением его экскреции почками. Электрокардиографическими признаками гипокалиемии (ниже 3 ммоль/л) являются: удлинение интервала Q—T, снижение сегмента Q—T и отрицательный или низкий, расширенный зубец Т, наличие и увеличение амплитуды зубца U (становится равным или больше зубца Т в данном отведении), который при выраженной гипокалиемии сливается с зубцом Т. У больных с гипокалиемией повышена возбудимость миокарда и могут наблюдаться экстрасистолы, различные



виды тахикардий. Для профилактики или устранения гипокалиемии рекомендуется назначить через рот 10 % раствор калия ацетата по 1 чайной ложке 3 раза в день. Наилучший результат, конечно, возникает при назначении калия в соответствии с индивидуальными потребностями ребенка при определении содержания его в плазме крови. Формула определения дефицита калия: концентрация К в норме минус концентрация К у больного умножить на массу тела и умножить на 0,5. Например, у 7-дневного новорожденного с массой 4,0 кг уровень калия в сыворотке крови 3,0 ммоль/л, тогда дефицит калия будет равен  $(4,5 - 3,0) \cdot 4 \cdot 0,5$ , т. е. 3,0 ммоль. Если ребенок находится на парентеральном питании, то в сутки ему необходимо  $3,0 + \text{физиологическая потребность в калии}$  (1,5 ммоль/кг), т. е. 9 ммоль или 9,0 мл 7,5 % раствора калия хлорида, которые распределяются для равномерного введения в течение суток. Как уже сказано, для улучшения фиксации калия клетками к его раствору добавляют глюкозу и инсулин (см. стр. 103). При ургентной ситуации можно ввести 0,5 ммоль/кг калия в течение часа.

Учитывая встречающуюся у новорожденных, особенно у недоношенных, гипокальциемию (см. стр. 135), можно наряду с СГ назначать и глюконат кальция, добавляя в инфузионные растворы 10 % его раствор в дозе 1 мл/кг. Кальций к тому же может предотвратить и токсические действия гиперкалиемии (нередко наблюдающейся у недоношенных новорожденных) на сердце ребенка. Необходимо только помнить, что кальций нельзя вводить струйно, а также вместе с СГ или сразу после них.

Вводят дигоксин и строфантин новорожденным внутривенно медленно, в течение 2—5 мин (можно и капельно), в изотоническом растворе натрия хлорида или в 10 % растворе глюкозы. Их нельзя разводить в щелочных (натрия гидрокарбоната) или кислых (аскорбиновой кислоты) растворах, а также в растворе унитиола, так как может произойти или их инак-

тивация, или образование неактивных комплексов.

Дозировка СГ должна быть индивидуальной, так как у каждого пациента своя причина и степень сердечной недостаточности, вне- и внутриклеточного ацидоза, нарушения ионного баланса, выделительной функции почек и пр. Поэтому существуют большие колебания в клиренсе и сывороточной полужизни СГ у новорожденных. Так, по на-

Т а б л и ц а 6  
Дозы насыщения дигоксина, рекомендуемые разными авторами для внутривенного введения новорожденным детям

Автор	Дозы насыщения, мкг/кг массы тела	
	Недоношенные	Доношенные
Engle M., 1964	30—40	
Neill C., 1965	30—40	
Paygale A. A., 1977	40—50	50—70
Pinsky W. et al., 1979	20	25—50

людениям Р. Morselli и соавт. (1975), у 5 новорожденных с пороками сердца, но с нормальной (для данного возраста) функцией почек клиренс дигоксина, введенного в дозе 7 и 21 мкг/кг, колебался от 0,54 (у недоношенного) до 3,91 мл/(мин·кг), в среднем  $1,83 \pm 0,56$ , а период полужизни в сыворотке колебался от 26 до 170 ч (независимо от дозы). W. Pinsky и соавт. (1979) обнаружили у недоношенных детей сывороточную полужизнь дигоксина, равную 55—88 ч, в среднем  $72 \pm 5,2$  ч. У взрослых

период полувыведе  
мов Н. М., 1982].  
обнаруженная раз  
рекомендуемых до  
Эти дозы вводи  
тем 2 раза по 1/4 д  
По наблюдени  
дигоксина 20 мкг  
ношенных новоро  
не сопровождаем  
высокие, в частно  
уже могут вызват  
Начало дейст  
ставляет 15—30 м  
ный терапевтиче  
введения через 4  
(СН) с явлениям  
ное введение пре  
пени дают за 2 с  
ки. СГ можно ве  
это — болезненна  
Поддерживаю  
1/10 от дозы нас  
тщательно набл  
из-за недостат  
произойти кумул  
Особенно велика  
тей и у детей с  
сывороточная по  
шенных новорож  
нок и чем меньш  
может быть кон  
наблюдениям W  
дозы 30 мкг/кг  
детей с гестаци  
дигоксина  $4,97 \pm$   
торых больше 3  
20 мкг/кг не соз  
сина в плазме к  
(в среднем 1,73  
вание какого-то  
которого-то  
экскретировать  
шается в ней  
Дигоксин и  
отчасти подверг  
особенно у недо  
ленно и мало



период полувыведения дигоксина из плазмы — 36 ч [Мухарлямов Н. М., 1982]. Неодинаковая кинетика СГ у новорожденных, обнаруженная разными авторами, отражается и в колебаниях рекомендуемых доз (табл. 16).

Эти дозы вводят в следующем режиме:  $\frac{1}{2}$  дозы сразу, а затем 2 раза по  $\frac{1}{4}$  дозы через 8—12 ч.

По наблюдениям W. Pinsky и соавт. (1979), доза насыщения дигоксина 20 мкг/кг внутривенно способна обеспечить у недоношенных новорожденных хороший кардиотонический эффект, не сопровождаемый признаками интоксикации. Дозы же более высокие, в частности 30 мкг/кг (в том же режиме назначения), уже могут вызвать у них симптомы интоксикации.

Начало действия дигоксина при внутривенном введении составляет 15—30 мин, а при приеме внутрь — 1—2 ч. Максимальный терапевтический эффект наступает после внутривенного введения через 45 мин — 1 ч. При сердечной недостаточности (СН) с явлениями портального застоя предпочитают внутривенное введение препарата. Дозу насыщения при СН I и IIА степени дают за 2 сут, при СН IIБ — III степени — за первые сутки. СГ можно вводить и внутримышечно, но с новокаином, ибо это — болезненная инъекция.

Поддерживающие дозы дигоксина обычно составляют  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{10}$  от дозы насыщения. Но при повторном их введении надо тщательно наблюдать за состоянием новорожденных, так как из-за недостаточности выделительной функции почек может произойти кумуляция препарата и развиться интоксикация им. Особенно велика опасность этого явления у недоношенных детей и у детей с низкой массой тела при рождении, у которых сывороточная полужизнь СГ значительно больше, чем у доношенных новорожденных (см. выше). Чем менее доношен ребенок и чем меньше у него масса тела при рождении, тем выше может быть концентрация дигоксина в сыворотке крови. По наблюдениям W. Pinsky и соавт. (1979), введение насыщающей дозы 30 мкг/кг приводит к возникновению в сыворотке крови детей с гестационным возрастом меньше 32 нед концентрации дигоксина  $4,97 \pm 0,5$  нг/мл, а у детей, гестационный возраст которых больше 32 нед, —  $2,53 \pm 0,34$  нг/мл. Введение же им дозы 20 мкг/кг не создает таких больших различий в уровне дигоксина в плазме крови, хотя и есть колебания от 1,2 до 3 нг/мл (в среднем  $1,73 \pm 0,15$  нг/мл). Эти авторы допускают существование какого-то предела насыщения в организме ребенка, выше которого ткани не способны поглощать, а почки эффективно экскретировать гликозиды из крови; с этого момента и повышается в ней уровень СГ.

Дигоксин и его производные, например бетаметилдигоксин, отчасти подвергаются метаболизму в печени. У новорожденных, особенно у недоношенных, этот процесс происходит очень медленно и мало сказывается на элиминации гликозида из орга-



низма. При назначении же веществ, индуцирующих активность ферментов в печени, например фенобарбитала (в процессе профилактики или лечения гипербилирубинемий, судорог), это может сказаться на кинетике и длительности пребывания гликозидов в организме ребенка. Так, J. Reitbrock и соавт. (1979) показали, что у недоношенных детей, получавших фенобарбитал, средний уровень бетаметилдигоксина в крови был равен  $1,95 \pm 0,47$  нг/мл, а у аналогичных детей, не получавших фенобарбитал, —  $2,39 \pm 0,46$  нг/мл. К 6-му дню, после повторного введения поддерживающих доз, уровень гликозида повысился соответственно до  $2,6 \pm 0,68$  и  $3,11 \pm 0,7$  нг/мл. Это обстоятельство следует учитывать, так как снижение концентрации гликозидов в крови может привести к их неэффективности у детей.

Строфантин новорожденным назначают в дозе 0,01 мг/кг (т. е. 0,02 мл 0,05 % раствора на 1 кг массы тела) 1—2, иногда 3 раза в сутки, с интервалами между введениями в 8—12 ч [Раугале А. А., 1977].

Эффект дигитализации (насыщение гликозидами) регистрируется прежде всего клинически по уменьшению признаков сердечной недостаточности, тахикардии и др. Электрокардиографически отмечают замедление сердечного ритма (умеренная синусовая брадикардия), удлинение P—Q-интервала, укорочение электрической систолы (Q—T-интервал), «корытообразное» смещение сегмента S—T и уплощение зубца T или его инверсия.

Однако даже у взрослых нет прямой связи между лечебным или токсическим эффектом гликозидов и изменениями ЭКГ (укорочение электрической систолы и изменения конечной части желудочкового комплекса).

Новорожденные и грудные дети устойчивы к токсическому действию СГ; интоксикация у них возникает от значительно более высоких концентраций в крови, чем у старших детей и взрослых. Правильнее было бы сказать, что в раннем возрасте интоксикация позднее регистрируется, начальные ее признаки трудно выявить.

M. Lees, C. Sunderland (1977) отмечают, что интоксикация СГ у новорожденных проявляется преимущественно аритмиями, хотя изредка могут быть и такие признаки, как рвота, анорексия, вялость и еще реже судороги, апноэ, внезапная смерть. По данным этих авторов, у новорожденных встречаются разные виды аритмии при интоксикации СГ: выраженная синусовая брадикардия или аритмия с вариациями частоты сердечных сокращений до 50 в минуту за счет выпадения отдельных комплексов при синоаурикулярной блокаде; внутрисердечная блокада (деформация и уширение зубца P); ритм атриовентрикулярного узла, различные степени (типична II степень) нарушения атриовентрикулярной проводимости; экстрасистолы различного генеза и иногда иные формы аритмии.

Токсическое  
влиянием на се  
руют мембран  
гидрильными  
онного балан  
натрия и сни  
редь, приводи  
миокарде, что  
динамику, мо  
аритмий сердце  
заключается  
ской иннерва  
тической нерв  
концентрации  
(норадренали  
их возврат, у  
щее, в частно  
ных с незрел  
холаминов эт  
значение. СГ  
чая освобож  
ских нервов,  
причин бради  
при большей  
взрослых, пос  
нерва.

Участие не  
мов в токсич  
не изучено, но

Следует п  
денных детей  
ных гликозид  
от значитель  
Поэтому воз  
детельствует  
пени. Опасн  
тологическом  
мии и гипом  
и некоторых  
циемии (бло  
назначении а

При возн  
введение гли  
томы интокс  
кая полная  
дирующие е  
тиол (5 % р  
зиды в неак



Токсическое действие сердечных гликозидов связано с их влиянием на сердце и на нервную систему. В сердце они блокируют мембранную  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ -АТФазу, взаимодействуя с ее сульфгидрильными группами. Следствием этого является нарушение ионного баланса в миокарде, накопление в его клетках ионов натрия и снижение ионов калия. Гипокалигемия, в свою очередь, приводит к снижению синтеза АТФ, гликогена, белков в миокарде, что ухудшает его сократительную активность, гемодинамику, может быть причиной микронекрозов в миокарде, аритмий сердечной деятельности. Токсическое влияние на ЦНС заключается в активации центральных структур адренергической иннервации. В результате увеличивается влияние симпатической нервной системы на сердце. К тому же токсические концентрации СГ увеличивают освобождение катехоламинов (норадреналина, адреналина) из мест депонирования, нарушают их возврат, увеличивая адренергическое возбуждение, приводящее, в частности, к аритмиям и фибрилляции. Для новорожденных с незрелыми механизмами депонирования и возврата катехоламинов этот эффект гликозидов может иметь существенное значение. СГ обладают и вагомиметическим действием, облегчая освобождение ацетилхолина из окончаний парасимпатических нервов, в частности блуждающего нерва. Это — одна из причин брадикардий, которые у новорожденных развиваются при большей степени интоксикации, чем у старших детей и взрослых, поскольку у них еще незрелая система блуждающего нерва.

Участие нервных (центральных и периферических) механизмов в токсическом действии СГ у новорожденных практически не изучено, но учитывать их значение необходимо.

Следует подчеркнуть, что проводящая система у новорожденных детей и животных более устойчива к действию сердечных гликозидов [Noboru Toda, 1981]. Ее функция нарушается от значительно более высоких их концентраций в плазме крови. Поэтому возникновение А—V-блокады у новорожденных свидетельствует не о начале интоксикации, а уже о тяжелой ее степени. Опасность интоксикации СГ возрастает при гипоксии, патологическом ацидозе, гипогликемии, а также при гипокальциемии и гипомagneмией, возникающих после введения фуросемида и некоторых других мочегонных, глюкокортикоидов, гиперкальциемии (блок мембранной  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ -АТФазы), одновременном назначении адреналина, эуфиллина.

При возникновении интоксикации надо временно прекратить введение гликозидов до исчезновения ее признаков. Если симптомы интоксикации очень выражены, например возникла стойкая полная А—V-блокада, то надо назначить средства, ликвидирующие ее. Для этой цели можно внутримышечно ввести унитиол (5 % раствор, 0,1 мл/кг), связывающий сердечные гликозиды в неактивный комплекс. Следует только иметь в виду, что



при этом уменьшаются не только токсические, но и терапевтические эффекты гликозидов. Можно назначить натриевую соль дифенина (5 мг/кг через рот или внутривенно); он положительно повлияет на ионный баланс в миокарде, облегчив перемещение ионов калия и не устранив терапевтический эффект гликозидов. Важным его свойством является и влияние на ЦНС, в результате которого уменьшится адренергическое воздействие на сердце. Показано также применение атропина сульфата (0,1 мл 0,1 % раствора), устраняющего повышенную активность парасимпатической иннервации.

Назначать препараты калия при интоксикации обычно не следует, так как при этом в крови и без того высокая концентрация ионов калия (результат нарушения их активного транспорта в клетки разных тканей, особенно в скелетные мышцы, из-за блокады мембранной АТФазы). Необходимо способствовать поступлению калия в ткани (см. стр. 103). Интоксикации СГ могут возникать при их введении на фоне гипокалиемии, тогда препараты калия (см. стр. 104) необходимы.

Не следует широко пользоваться и антикальциевыми препаратами (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты), так как они снижают содержание кальция и в плазме, и в тканях, в том числе в миокарде. В результате этого исчезает не только токсическое, но и терапевтическое действие гликозидов, главное в котором — активация функции ионов кальция в миокарде (см. стр. 103).

При сердечно-сосудистой недостаточности, возникающей у новорожденных от матерей с сахарным диабетом, СГ противопоказаны, так как у них недостаточность может быть следствием гипертрофии стенок желудочков и перегородки сердца, что уменьшает размер полостей и затрудняет работу клапанов [Fermont L. et al., 1980]. У таких детей лечение заключается в назначении фуросемида, искусственной вентиляции легких в течение нескольких (3) дней, коррекции гликемии и измененного уровня электролитов.

Глюкагон — гормон  $\alpha$ -клеток островковой ткани поджелудочной железы. Взаимодействуя со специальными рецепторами в миокарде, он активирует адениловую циклазу и этим увеличивает сократимость миокарда. Эффект может возникнуть после безрезультатного применения СГ и даже на фоне введения  $\beta$ -адренолитических (анаприлин) и симпатолитических (резерпин) средств.

Помимо кардиотонического, глюкагон обладает и антиаритмическим действием. Он может устранить А—V-блокаду, связанную с нарушениями проводимости, в том числе и при интоксикации СГ. На автоматизм желудочков не влияет, поэтому (в отличие от адреналина, изадрина и других адреномиметических средств) не вызывает желудочковой тахикардии и фибрилляции.

Назначают  
2,5—7,5 мг/ч.  
кратительная  
восстановливая  
щения вливан  
Его нельзя  
как он повыш  
да, что може  
ющейся в ар  
иногда регист  
тит тошноту  
До ф а м и  
ское средство  
органах и тк  
вам. В завис  
вировать доф  
дофаминовых  
дозе 5 мкг/  
брыжейки, у  
увеличивает  
зывается вл  
нию силы (н  
сосудов скел  
сфинктеров  
в дозе выше  
и повышает  
1980].  
Дофамин  
миокарда и  
широко испо  
чая септичес  
G. Fiddle  
менения до  
сосудах лег  
циальным д  
раняемым  
ривенное вл  
тяжении 20  
тей. Исчезла  
кислорода  
парциально  
временно с  
ходимость  
О поло  
тей, родив  
малого кру  
ровавшие  
да. Примен



Назначают глюкагон внутривенно капельно, со скоростью 2,5—7,5 мг/ч. Вскоре после начала его вливания улучшается сократительная деятельность миокарда, ликвидируется блокада, восстанавливается нормальный синусный ритм. После прекращения вливания эффективность препарата вскоре исчезает.

Его нельзя назначать вместе с препаратами кальция, так как он повышает поступление ионов кальция в клетки миокарда, что может привести к избыточной их активности, проявляющейся в аритмиях и даже в остановке сердца. Из осложнений, иногда регистрируемых у взрослых и старших детей, надо отметить тошноту.

Дофамин — препарат, используемый и как кардиотоническое средство, и как средство, улучшающее кровоток во многих органах и тканях. Он относится к адреномиметическим средствам. В зависимости от концентрации в крови он способен активировать дофаминовые,  $\beta$ - или  $\alpha$ -адренорецепторы. Активация дофаминовых рецепторов, возникающая при вливании его в дозе 5 мкг/(кг·мин), приводит к расширению сосудов почек, брыжейки, улучшению кровоснабжения кишечника, миокарда, увеличивает мочеотделение. Активация  $\beta$ -адренорецепторов, вызываемая вливанием 5—15 мкг/(кг·мин), приводит к увеличению силы (но не частоты) сердечных сокращений, расширению сосудов скелетных мышц, устранению спазма прекапиллярных сфинктеров и улучшению этим микроциркуляции. Вливание его в дозе выше 20 мкг/(кг·мин) возбуждает  $\alpha$ -адренорецепторы и повышает периферическое сопротивление сосудов [Fiddler G., 1980].

Дофамин, учитывая его способность усиливать сократимость миокарда и улучшать гемоперфузию многих органов и тканей, широко используют у детей при различных формах шока, включая септический [Driscoll D. et al., 1978].

G. Fiddler и соавт. (1980) приводят отличные результаты применения дофамина у 4 новорожденных детей с гипертензией в сосудах легких, сопровождаемой кардиомегалией, низким парциальным давлением кислорода в артериальной крови, не устраняемым вдыханием высоких концентраций кислорода. Внутривенное вливание дофамина в дозе 2—5 мкг/(кг·мин) на протяжении 20—48 ч привело к резкому улучшению состояния детей. Исчезла кардиомегалия, на фоне более низкого содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси (40 %) нормализовалось парциальное давление кислорода и углекислоты в крови. Одновременно с дофамином детям назначали фуросемид и СГ, необходимость в которых отпала на 5-й день лечения.

О положительных результатах применения дофамина у детей, родившихся в асфиксии, с диагностированной гипертензией малого круга, сообщили и М. Leitner и соавт., (1980), зафиксировавшие (с помощью ЭКГ) у таких детей и ишемию миокарда. Применение дофамина в дозе 2,5 мкг/(кг·мин) улучшило



работу сердца и систолическое давление, не меняя периферическое сопротивление легочных и системных сосудов.

Дофамин хорош тем, что его можно использовать и у новорожденных детей с кардиомиопатией, симптомокомплекс которой практически такой же, как и при персистирующей легочной гипертензии. Сосудорасширяющие средства при кардиомиопатическом синдроме противопоказаны.

Поскольку фармакокинетика и особенности фармакодинамики дофамина у новорожденных пока не изучены, то и оптимальная дозировка препарата в этом возрасте еще не определена. До сих пор ведутся исследования, посвященные вопросам его дозирования. К. Hoshino (1976) показал, что у новорожденных, находящихся в состоянии шока, наилучший гемодинамический эффект возникает от дозы 20 мкг/(кг·мин), вызывающей максимальное увеличение сердечного выброса. Однако дофамин в дозе выше 5—6 мкг/(кг·мин) снижает кровоснабжение почек, несмотря на улучшение системной циркуляции. Это приводит к нежелательному ограничению диуреза. Для предотвращения этого осложнения, а также для преимущественного снижения резистентности легочных сосудов, L. Stephenson и соавт. (1979) одновременно с дофамином назначили внутривенно нитропруссид (см. ниже) в дозе 3 мкг/(кг·мин).

W. Drummond и соавт. (1980) сообщили о случайном введении одномоментной дозы дофамина 675 мкг/кг новорожденному ребенку с персистирующей легочной гипертензией. Они отметили, что от этой дозы дофамина у ребенка повысилось давление в аорте с 41 до 78 мм рт. ст., а в легочной артерии — с 76 до 78 мм рт. ст. Эти же авторы измерили влияние дофамина на кровоток в легочных сосудах новорожденных ягнят и тоже не обнаружили сужения легочных сосудов. Они считают, что новорожденным можно вводить и более высокие дозы дофамина. Однако J. Maggi и соавт. (1982) отметили у новорожденного нарушения в кровоснабжении ноги, в вену которой вливали дофамин в дозе 7 мкг/(кг·мин). Закончилось это сухой гангреной и отпадением 4 пальцев ноги. В связи с этим авторы подчеркивают необходимость тщательного контроля во время вливания дофамина за состоянием кровоснабжения конечности. Поэтому большинство авторов использует дофамин в дозе 2,5—5 мкг/(кг·мин), не отмечая при этом возникновения каких-либо нежелательных эффектов. У взрослых людей при дозе больше 10 мкг/(кг·мин) дофамин может вызвать рвоту.

**Антиаритмические средства.** Аритмии сердечных сокращений у новорожденных встречаются часто. Обычно они являются следствием либо гипоксии, либо нарушения гемоперфузии сердца из-за его недостаточности, либо гипокальциемии, гиперкалиемии, тиреотоксикоза и других нарушений гомеостаза. В связи с этим лечение детей должно быть основано на выявлении и устранении причин аритмий. Подчеркнем, что у подавляющего



большинства новорожденных аритмии наблюдаются при отсутствии признаков органического поражения сердца.

Преимущественными формами аритмий у новорожденных являются суправентрикулярная тахикардия и А—V-блокада. В процессе их ликвидации, помимо мероприятий, направленных на устранение причин аритмий (гипоксий, сердечной недостаточности и пр.), могут понадобиться и антиаритмические средства.

Лекарственное лечение детей с аритмией может быть эффективным, если при выборе препарата учтен патогенез соответствующей формы аритмии [Кушаковский М. С., Журавлева Н. Б., 1981], механизм действия противоаритмических средств [Bourgeois M., Meyer H., 1976; Moses H., Yu P., 1980, и др.] и их фармакокинетика. К сожалению, фармакокинетика противоаритмических средств у новорожденных практически не изучена.

*Лекарственные средства, устраняющие тахикардию.* Сердечные гликозиды при суправентрикулярной аритмии у новорожденных наиболее эффективны. В основном применяют дигоксин (см. стр. 104). Улучшая деятельность сердца, сердечные гликозиды восстанавливают гемоперфузию миокарда, устраняя этим метаболические нарушения в нем, в том числе и гипокалиемию. Синергистами в этом отношении могут быть препараты калия (хлорид или ацетат калия), инсулин с глюкозой, увеличивающие поступление калия в клетки миокарда, препараты магния (см. стр. 138).

Верапамил (изоптин, ипровератрил) — очень эффективный противоаритмический препарат. Главное в его действии заключается в ограничении поступления ионов кальция в процессе развития деполяризации клеточных мембран, в Р-клетки и структуры проводящей системы и в несколько меньшей степени в рабочий миокард. Кроме того, верапамил способствует нормализации содержания ионов калия в клетках миокарда. Механизм этого явления пока неизвестен.

Основным показанием к его применению являются суправентрикулярные тахикардии, но он эффективен и при других формах аритмий. Синусный ритм может восстановиться уже во время или сразу после завершения струйного (в течение 35—40 с) внутривенного введения препарата в дозе 0,12—0,2 мг/кг в 10 % растворе глюкозы. Капельное вливание обычно мало подавляет аритмии. Для поддержания эффекта препарат можно вводить в вену повторно, всего 3—4 раза в сутки, в суточной дозе 0,2—0,4 мг/кг. После прекращения аритмий препарат назначают несколько дней через рот в дозе 0,3—0,6 мг/кг на прием 3—4 раза в день. К сожалению, фармакокинетика верапамила у новорожденных пока не изучена, поэтому названные дозы должны рассматриваться как ориентировочные и подвергнуться более тщательной проверке.



Основным побочным эффектом верапамила может быть ослабление сердечных сокращений, в тяжелых случаях — падение артериального давления [Abinader E. et al., 1981], и его хорошо сочетать с СГ. Верапамил нельзя использовать одновременно с  $\beta$ -адреноблокаторами (анаприлин) или вводить его новорожденным, матери которых получали перед родами эти средства, так как у ребенка может произойти резкое угнетение деятельности сердца и даже его остановка.

Амиодарон (кордарон) все шире применяется в педиатрии [Fidell J. et al., 1980]. Он обладает способностью блокировать  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы в миокарде, а также подавлять в нем возбуждение глюкагонорецепторов. Он очень хорошо снижает процессы возбуждения и проведения в сердце, не ослабляя силы сокращений миокарда, тормозит проведение возбуждения, особенно по аномальным путям, препятствуя возврату и циркуляции возбуждения в проводящей системе. Наиболее хороший результат возникает при суправентрикулярной тахикардии. Вводят его медленно внутривенно (1 мл в минуту) по 4—5 мг/кг в 10 % растворе глюкозы с последующим внутривенным капельным вливанием в половинной дозе, растворив ее в 5 % растворе глюкозы. Пока особых нежелательных эффектов у препарата не отмечено, но он противопоказан при резких брадикардиях, коллапсе, А—V-блокаде. Его можно сочетать с другими противоаритмическими средствами, в том числе с СГ.

Анаприлин (обзидан, пропранолол, индерал). В Ленинградском городском центре реанимации и патологии новорожденных есть опыт применения анаприлина при пароксизмальной тахикардии. Начинают снимать приступ у доношенных новорожденных внутривенным введением 5 мл 0,25 % раствора новокаина. Если это неэффективно, то после венесекции вводят 0,5—1 мл приготовленного раствора: 1 мл официального 0,1 % раствора обзидана разводят в 10 мл 10 % раствора глюкозы. Введение этого раствора повторяют каждые 10—15 мин (не более 4—5 раз) до тех пор, пока частота пульса не будет равной или меньше 160 в минуту.

$\beta$ -Адреноблокаторы снижают силу сердечных сокращений, что может привести к падению артериального давления. Поэтому у детей, получающих анаприлин, совершенно обязательно надо контролировать величину артериального давления и при его снижении назначать кардиотонические средства, например СГ или дофамин (2—8 мкг/(кг·мин)). Необходимо контролировать и уровень глюкозы в крови, так как введение  $\beta$ -адренолитиков может вызвать гипогликемию.

Другие средства, подавляющие тахиаритмии, у новорожденных обычно не применяют. Либо они токсичны для них (хинин), либо вызывают целый ряд нежелательных эффектов (ксикаин, дифенин).



**Средства, устраняющие брадикардию.** Брадикардия обычно является следствием гипоксии. В процессе устранения последней путем улучшения вентиляции, вдыхания кислорода и пр. можно назначить холинолитические средства типа атропина, поскольку в развитии брадикардии принимает участие повышение активности блуждающего нерва. Атропин таким детям вводят либо внутримышечно по 0,1 мл 0,01 % (!) раствора 2 раза в день, либо, в менее тяжелых случаях, через рот по 1—2 капли 0,1 % раствора 3 раза в день.

При отсутствии сокращений или чрезвычайно резкой брадикардии новорожденному вводят непосредственно в сердце адреналин. Этот адреномиметик активирует  $\beta$ -адренорецепторы в Р-клетках синусного узла, в которых и возникает возбуждение, распространяющееся по проводящей системе сердца, вызывая его сокращение.

Аналогичный эффект могут вызвать и другие адреномиметики, в частности изадрин (изупрел, новодрин). Синергистами этих препаратов являются ионы кальция, которые способствуют освобождению эндогенных катехоламинов (адреналина, норадреналина) в миокарде и сами активируют процесс возбуждения в сердце.

Вводят адреналин (или изадрин) в полость сердца или в вену по 0,5 мл предварительно приготовленного следующего раствора: 1 мл стандартного раствора (0,1 %) адреналина (или 1 % раствора изадрина) разбавляют в 9 мл изотонического раствора натрия хлорида. Одновременно в вену ребенка вводят глюконат кальция в виде 10 % раствора по 30 мг/кг (т. е. по 0,3 мл названного раствора на 1 кг). Некоторые авторы рекомендуют использовать хлорид кальция, но для новорожденных и грудных детей он менее подходит, так как быстро диссоциирует, создает высокую концентрацию ионов кальция, которые могут вызвать чрезмерное снижение тонуса сосудов и гипотонию, а также оказать токсическое влияние на миокард. Глюконат кальция лучше, так как медленнее диссоциирует, не вызывает столь резкого повышения уровня ионов кальция в крови, а потому и менее опасен. Поскольку кальций способен повысить освобождение не только катехоламинов, но и ацетилхолина из окончаний блуждающего нерва в сердце, для предотвращения его влияния на возбудимость и проводимость ребенку необходимо одновременно ввести атропин. Его в данном случае вводят внутривенно в виде раствора 0,1 % или 0,01 % (т. е. разведенного в 10 раз) атропина сульфата в дозе 0,03 мг/кг (т. е. 0,03 мл 0,1 % раствора на кг или 0,3 мл 0,01 % раствора на кг массы тела).

Из названных выше  $\beta$ -адреномиметиков следует предпочесть изадрин, так как он в отличие от адреналина не обладает  $\alpha$ -адреномиметическими свойствами и не вызывает сужения сосудов, в том числе и сосудов легких. Адреналин же, повышая и без



того высокую резистентность сосудов легких ребенка, находящегося в асфиксии, создает дополнительную нагрузку на сердце, препятствуя налаживанию сердечной деятельности. У обоих препаратов есть ряд нежелательных эффектов, например способность вызывать аритмии сердечных сокращений, субэндокардиальную ишемию и пр., но у ребенка с отсутствием сердечных сокращений ими можно пренебречь.

Брадикардия часто сочетается с апноэ недоношенных, в таких случаях введение ксантинов (см. стр. 96) может устранить и то, и другое. Брадикардию могут спровоцировать раздражения слизистой оболочки, возникающие при отсасывании содержимого из носоглотки новорожденного с низкими показателями по шкале Апгар в первые минуты жизни. Гиперкапния повышает эти рефлекторные реакции.

Брадиаритмии, заключающиеся в нарушении проводимости, преимущественно являются следствием ионного дисбаланса или других патологических сдвигов в обмене веществ.

Гипокальциемия — одна из причин и сердечной слабости, и А—V-блокады D. Sidiropoulos (1972) наблюдал новорожденного, у которого через 8 ч после рождения развились беспокойство, тахипноэ, цианоз, расстройство дыхания, брадикардия, А—V-блокада 2:1, увеличение размеров печени, положительный симптом Хвостека; рентгенологически определена кардиомегалия. В сыворотке крови у ребенка обнаружена концентрация ионизированного кальция 0,95 ммоль/л, что лишь немного ниже обычных средних цифр этого катиона в плазме. Однократное внутривенное вливание 2 мл 10 % раствора кальция глюконата привело к исчезновению А—V-блокады и к постепенной нормализации размеров и деятельности сердца (о гипокальциемиях см. также стр. 135).

Гиперкалиемия, особенно у недоношенных детей, тоже нередко является причиной брадиаритмий, в том числе различных форм блокады. Так, E. Herscher и соавт. (1979) описали 2 детей с массой тела при рождении 900,0 и 1130,0, у которых показатели по шкале Апгар через 1,5 и 10 мин после рождения были 1,3 и 5 соответственно. В плазме крови у них определены концентрации калия 10,5 и 9,2 (в норме 3,5—7) ммоль/л. У обоих отмечена блокада левой ножки пучка Гиса. Внутривенное введение растворов глюкозы и инсулина (см. стр. 103), а также кальция глюконата и натрия гидрокарбоната привело к постепенному снижению уровня калия в плазме и к исчезновению блокады.

**Средства, применяемые для профилактики и устранения отеков, в том числе отека мозга у новорожденных.** Отеки у новорожденных могут быть следствием гипоксии, сердечной недостаточности, почечной недостаточности, гипернатриемии, гипопроteinемии, повышенной проницаемости сосудистой стенки, изменения биохимических свойств подкожной клетчатки и пр.



*Сердечные гликозиды (СГ)*, в частности дигоксин, устраняя сердечную недостаточность, улучшают этим кровоснабжение и доставку кислорода тканям вообще и почкам в частности и увеличивают в связи с этим мочеотделение. К тому же СГ являются антагонистами альдостерона, в избытке содержащегося в плазме крови новорожденного ребенка. Поэтому СГ могут увеличить диурез, влияя на почку не только косвенно (через кардиотонический эффект), но и прямо, тормозя в дистальном отделе нефрона реабсорбцию натрия, регулируемую альдостероном.

*Мочегонные.* У новорожденных преимущественно назначают фуросемид (лазикс) и осмотические средства (сорбит, маннит, концентрированные растворы глюкозы), но иногда назначают тиазиды, антагонист альдостерона спиронолактон (альдактон, верошпирон) и диакарб. Нередко их сочетают с низкомолекулярными плазмозаменителями (реополиглюкин, гемодез).

Фуросемид (лазикс) — производное антраниловой кислоты, преимущественно влияет на петлю нефрона, нарушая реабсорбцию хлоридов и натрия, чем увеличивает и диурез, и натрийурез. Фуросемид — наиболее часто применяемое мочегонное у новорожденных, требующих интенсивной терапии. Всасывается он из желудочно-кишечного тракта на 60—70 %, но относительно медленно, поэтому в экстренных случаях его вводят внутривенно, реже внутримышечно. Даже после внутривенного введения у детей с малой массой тела при рождении увеличение диуреза начинается не через 5 мин, как у взрослых, а через 10—20 мин; максимальный эффект — не через 30 мин, а через 1—2 ч, и длится он не 2 ч, а 3—6 ч. К исходному уровню объем выделяемой мочи и ее осмолярность у таких детей возвращаются медленно — лишь к 6—16 ч после инъекции препарата [Ross B. et al., 1978].

После внутривенного введения обычной дозы (1 мг/кг) в плазме крови новорожденных возникает концентрация, равная  $1,65 \pm 0,31$  мг/л [Aranda J. et al., 1978]. При этом около 97 % фуросемида связано с белками плазмы. Выводится фуросемид преимущественно путем гломерулярной фильтрации, а также путем канальцевой секреции. У новорожденных, особенно у недоношенных, эти процессы происходят значительно медленнее, чем у взрослых (табл. 17).

Из данных, представленных в табл. 17, следует, что у новорожденных детей в зависимости от степени доношенности полупериод сывороточной жизни варьирует от 7 до 19 ч, а очищение плазмы — от 10 до 81 мл/(кг·ч). Эти величины существенно отличаются от аналогичных у взрослых людей.

При повторном введении фуросемида новорожденным, через 24—72 ч после первой инъекции, происходит существенная его кумуляция в плазме, особенно у недоношенных. По наблюдению J. Aranda и соавт. (1980), концентрация фуросемида в плазме



у недоношенного ребенка (гестационный возраст — 24 нед, масса тела — 0,9 кг, постнатальный возраст — 12 дней) после второй инъекции достигла почти 20 мг/л, и снижение ее уровня происходило очень медленно: через 6 ч концентрация все еще была выше 10 мг/л. В связи с этим повторное введение фуросемида новорожденным, особенно недоношенным детям, опасно.

У взрослых фуросемид подвергается биотрансформации, заканчивающейся образованием глюкуронидов, и при недостаточности выделительной функции почек (при уремии) 86—98 % введенной его дозы удаляется из их организма путем биотрансформации в печени и экскрецией кишечником. У новорожденных в первые дни жизни эти пути элиминации еще недостаточно зрелы и не компенсируют замедленную экскрецию фуросемида с мочой. У них названный препарат выделяется почками в неизмененном виде.

Таблица 17

Фармакокинетика фуросемида у новорожденных детей и взрослых  
[Aranda J. et al., 1980]

Группа	Масса тела	Постнатальный возраст	Сывороточная полужизнь, ч	Клиренс мл/(кг · ч)
Новорожденные	700,0—2500,0 г	До 21 дня	19,9±3,0	10,6±2,1
Новорожденные	2391,0±290 г	11,5±5,9 дня	7,7±1,0	81,6±15,0
Взрослые	68±4 кг	27—38 лет	0,86±0,11	166±14,8

Фуросемид увеличивает выведение почками не только воды, но и солей, повышая поэтому осмолярность мочи. В отличие от взрослых у новорожденных с низкой массой при рождении фуросемид увеличивает экскрецию «свободной» воды [Ross B. et al., 1978]. Под его влиянием происходит интенсивная мобилизация воды из под кожной клетчатки, но он мало мобилизует воду из интерстициальной ткани легких. Фуросемид повышает экскрецию кальция у новорожденных, она возрастает почти вдвое [Marks K. et al., 1978], что используют при лечении детей с гипервитаминозом D. Поэтому же при его назначении у детей иногда отмечают развитие гипокальциемии.

Назначение фуросемида способствует ликвидации сердечной недостаточности, вызванной разными причинами, в том числе и открытым артериальным протоком.

Введение повышенных доз фуросемида (например, 2—3 мг/кг) или кумуляция его после повторных введений могут вызвать нежелательные эффекты, являющиеся следствием чрезмерного мочегонного действия. У ребенка может быть обезвоживание и из-за снижения объема циркулирующей крови — гипотония. Описано несколько случаев холестаза, возникшего после введения новорожденным фуросемида.



Как уже отмечено выше, фуросемид в крови на 97 % связан с белками. По наблюдениям J. Aganda и соавт. (1980), он способен нарушать связывание билирубина с альбуминами плазмы. В связи с этим нужна осторожность при назначении препарата новорожденным детям с гипербилирубинемией. При повторных введениях фуросемида, особенно в сочетании с аминогликозидными антибиотиками (см. стр. 219), может развиваться ототоксический эффект.

Из осмотических мочегонных у новорожденных используют сорбит, маннит и глюкозу. Вводят эти вещества внутривенно для повышения осмотического давления в плазме крови, чтобы извлечь избыточную жидкость из тканей, особенно из мозговой и легочной. Поступление жидкости из тканей в кровь приводит к гемодилюции, что улучшает реологические ее свойства, уменьшает опасность образования тромбов. Основными показаниями к применению этих средств у новорожденных являются профилактика и лечение отека мозга, нередко развивающегося из-за гипоксии. В зависимости от тяжести и длительности отеков применяют разные препараты этой группы.

Гипертонические растворы глюкозы (10 %, реже 20 %) нередко применяют при отеке мозга. Введением этого раствора не только повышают осмотическое давление в плазме крови (на короткий период времени — минут на 30), извлекают «лишнюю» жидкость из тканей и устраняют их отек, но и повышают энергообеспеченность тканей. Глюкоза легко проникает в мозг, поддерживая в нем энергетический и другие виды обмена. Для лучшего использования в тканях мозга глюкозу (8—10 мл 10 % раствора) назначают вместе с кокарбоксилазой (8 мг/кг). Это скорее улучшает деятельность мозга, что проявляется в более быстрой нормализации показателей ЭЭГ. В то же время при введении одного гипертонического раствора глюкозы после ее окисления снижается осмотическое давление крови и возникает «феномен отдачи» — увеличение отека мозга. Поэтому Л. Бакай и Д. Ли (1969) считают изолированное применение гипертонических растворов глюкозы при отеке мозга противопоказанным. Напомним также, что резко гипертонические по отношению к плазме растворы, уменьшая содержание воды и увеличивая концентрацию ионов в мозге, приводят к повреждению его клеток и гематоэнцефалического барьера.

Сорбит характеризуется тем, что он способен постепенно проникать в ткани и клетки, включаться в обмен веществ, превращаясь в гликоген — источник энергии. Калорийность сорбита такая же, как у глюкозы. Увеличивая содержание гликогена в печени, сорбит способствует ее функции и положительно сказывается на состоянии новорожденных, родившихся в гипоксии, так как у них обычно запасы гликогена в печени истощены. Сорбит отчетливо снижает внутричерепное давление при отеке и набухании мозга [Суслов В. С., 1975], притом снижение



ликворного давления тем больше, чем выше его начальные значения [Брык В. Е., Выборов М. П., 1971]. Кроме того, сорбит способствует улучшению мозгового кровообращения и нормализации потребления кислорода тканью мозга [Слепых А. С. и др., 1975].

Сорбит метаболизируется печенью, где под влиянием сорбит-дегидрогеназы происходит его превращение во фруктозу [Андрянова И. Г., 1977; Van den Berghe G., Hers H. G., 1978]. Он стимулирует окисление жирных кислот по некетогенному пути, пищеварение, улучшает перистальтику кишечника, ускоряя выделение его содержимого, в том числе и токсических метаболитов, желчеотделение [Коростовцева Н. В., 1971; Крышень П. Ф., Рафес Ю. И., 1979]. Доза сорбита (однократная) — 0,5—1,0 сухого вещества на 1 кг массы тела, используется 20 % раствор (осмолярность раствора равна  $677 \pm 15$  мосм) [Папаян А. В., Цыбульский Э. К., 1979].

Маннит в клетки не проникает и остается во внеклеточной жидкости и в плазме крови; дольше, чем сорбит или глюкоза, поддерживает ее реологические свойства и гемодилюцию. Вводят его тоже в виде 20 % раствора в дозе 0,5—1,0 сухого вещества на 1 кг массы тела. Как и любое другое вещество, повышающее осмотическое давление в плазме крови, маннит увеличивает ток плазмы в сосудах почек и этим ускоряет отток натрия из интерстициальной ткани мозгового их слоя. В результате в нем снижается осмотическое давление, а в итоге уменьшается пассивная реабсорбция воды в нисходящем колоне петли нефрона [Jacobson H., Kokko J., 1976]. Экскреция калия существенно не меняется. Выводится маннит из организма почками в течение 24—48 ч.

После введения этих препаратов снижаются гематокрит, концентрация гемоглобина, вязкость крови, возрастает объем циркулирующей крови, улучшается циркуляция в сосудах мозга, возрастают венозный возврат крови к сердцу, сердечный выброс, артериальное давление. Возникающая гемодилюция понижает опасность тромбообразования. По старым данным, этот эффект сохраняется около 30 мин. Современные данные о длительности действия маннита и сорбита у новорожденных отсутствуют. Учитывая то, что сорбит метаболизируется в организме, а маннит нет, и то, что у новорожденных первых суток жизни может быть анурия, а также принимая во внимание опасность резкого повышения осмолярности крови в плане повреждения гематоэнцефалического барьера, безусловно, сорбит как осмотическое мочегонное и дегидратирующее мозг средство для детей первых часов жизни более предпочтителен.

Осмотические мочегонные противопоказаны при сердечной недостаточности, так как увеличивают объем циркулирующей крови и нагрузку на ослабленное сердце. Введение их при застойной сердечной недостаточности ухудшает условия работы



сердца и может привести к его остановке. Увеличение объема циркулирующей крови является одним из факторов риска развития внутрижелудочковых геморрагий у недоношенных детей, родившихся в гипоксии с гипернатриемией, в связи с введением натрия гидрокарбоната. Введение осмотических мочегонных может привести к обезвоживанию тканей, снижению массы тела, рвоте. Все больше появляется сведений о том, что даже кратковременное повышение осмотического давления крови может способствовать открытию гематоэнцефалического барьера (см. стр. 6), развитию билирубиновой энцефалопатии и геморрагий. Таких эффектов не вызывает фуросемид, поэтому он предпочтителен у новорожденных.

Тиазиды применяют у новорожденных сравнительно редко, вероятно, в связи с тем, что пока не изучены их кинетика и метаболизм в этом возрасте (и у детей вообще).

Тиазиды — достаточно сильные мочегонные средства. Из них у детей, в том числе и у новорожденных, применяют дихлотиазид (гипотиазид). Эти вещества угнетают реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, где ингибируют карбоангидразу. Л. П. Перешеина (1975) отметила, что дихлотиазид в дозе 1—2 мг/кг угнетает реабсорбцию натрия у новорожденных, вызывая отчетливый натрийурез. Эффект развивается медленно. У детей первой недели жизни он начинается через 3—4 ч, достигая максимума через 5 ч. Со второй недели жизни эффект развивается скорее, а к месячному возрасту диурез увеличивается уже к концу первого часа после введения препарата. Применяют дихлотиазид при различных отеках у новорожденных, в том числе при отежном синдроме. Так, М. П. Шейбак и А. И. Ивановская (1973) назначали его через рот в дозе 2,5—5 мг 2 раза в сутки при отежном синдроме у недоношенных, начиная со 2—3-х суток после рождения, в течение 2—4 дней. У детей, получавших дихлотиазид, количество выделенной мочи было в 1,5—2 раза больше, чем в контрольной группе; исчезли или резко уменьшились отеки, улучшились общее состояние, двигательная активность; летальность у них была значительно меньшей, чем в контрольной группе.

Тиазиды хороши тем, что они мало токсичны, их можно назначать длительно. Но еще раз следует подчеркнуть, что у новорожденных не определены скорость и интенсивность всасывания, скорость и способ элиминации, поэтому неизвестно, может ли развиваться у них кумуляция или нет. В связи с этим пока нужна осторожность в их применении, и необходимо по возможности избегать повторных, длительных введений препарата.

Тиазиды увеличивают выведение натрия из организма больше, чем воды, поэтому при повторном применении может развиться гипонатриемия. Кроме того, они увеличивают выведение магния. Это может стать причиной гипомагниемии, ухудшающей деятельность сердца, изменяющей характер сна и снижающей



эффективность СГ. Поэтому после повторного назначения ди-хлотиазида необходимо измерять уровень магния в плазме крови и при снижении его концентрации возмещать недостаток введением либо панангина (по 1 мл внутривенно в растворе глюкозы), либо 25 % раствора магния сульфата внутримышечно по 0,1—0,2 мл/кг.

Спиронолактон (альдактон, верошпирон) — антагонист альдостерона (гормона коры надпочечников), он ослабляет его активирующее влияние на реабсорбцию натрия и экскрецию калия почками, поэтому после введения спиронолактона увеличивается экскреция натрия и задерживается в организме калий.

У новорожденных спиронолактон применяют редко, преимущественно при лечении тяжелых отеков, обычно в сочетании с фуросемидом. Назначают его в суточной дозе 25 мг/кг [Марченко З. М., 1973]. Его клиническая эффективность у новорожденных и фармакокинетика практически не изучены. Учитывая способность задерживать калий в организме, назначение спиронолактона у недоношенных детей требует большой осторожности, так как у них и без того нередко встречается гиперкалиемия.

Диакарб (диамокс, фонурит, ацетазоламид) у новорожденных применяют преимущественно при разной степени выраженности гипертензионно-гидроцефального синдрома, врожденной гидроцефалии.

Диакарб нарушает активную реабсорбцию бикарбонатов и связанную с ней пассивную реабсорбцию натрия и хлоридов. Бикарбонаты выводятся в большей степени, чем хлориды, поэтому после введения диакарба может возникнуть гиперхлоремический ацидоз.

К тому же в собирательных трубках диакарб блокирует (в связи с угнетением карбоангидразы) секрецию водородных ионов и увеличивает экскрецию ионов калия. Угнетая карбоангидразу сосудистых сплетений в желудочках мозга, диакарб тормозит секрецию цереброспинальной жидкости и этим снижает повышенное внутричерепное давление. Имеется и другой механизм влияния диакарба на транспорт натрия в проксимальном канальце, не связанный с реабсорбцией бикарбоната: он усиливает образование цАМФ и активность аденилатциклазы, снижает образование аммиака (цит. по Е. Б. Берхину, 1979). Таким образом, диакарб действует не только в дистальном отделе нефрона, но и в проксимальном.

Обычно диакарб новорожденным применяют в суточной дозе 80 мг/кг с делением дозы на 2—3 приема [Лебедев Б. В. и др., 1981]. Назначение диакарба должно проводиться при систематическом контроле КОС крови, и при метаболическом ацидозе либо снижают его дозу, либо на время отменяют препарат. Обычно его назначают через день, тогда систематического контроля щелочных резервов крови не требуется. Детям, перенес-



шим черепно-спинальную неонатальную травму со склонностью к гипертензионно-гидроцефальному синдрому, диакарб продолжают назначать и после окончания неонатального периода, по крайней мере в течение первого квартала жизни (период наиболее активного прироста окружности головы), а в дальнейшем — по показаниям. В этих случаях рекомендуем суточную дозу делить на два приема и давать препарат 2—3 раза в неделю. Опыт показывает, что у детей без каких-либо врожденных аномалий обмена такое лечение не вызывает осложнений. Хотя в литературе есть указания, что назначение диакарба сопровождается выраженной фосфатурией [Берхин Е. Б., 1979], мы редко видели при его назначении детям с гидроцефальным синдромом гипофосфатемию; возможно, это связано с избранной нами методикой применения препарата (через день или 2 раза в неделю по 20—30 мг/кг). Поэтому таким детям мы не проводили специфической профилактики рахита витамином D.

Диакарб мало эффективен у детей первых 5 дней жизни, но уже со 2-й недели при применении в достаточных дозах (75—80 мг/кг в сутки) он наиболее эффективен по сравнению с другими мочегонными, как дегидратационный препарат при гипертензионно-гидроцефальном синдроме. Если по окончании периода новорожденности таким детям надо продолжать лечение, то мы назначаем диакарб и цитраль (последний в дни, когда диакарб не применяют). Цитраль входит в микстуру: 1 % раствор цитраля — 2 мл, магния сульфат — 2,0, настойка валерианы — 2 мл, 10 % раствор глюкозы — 200 мл. Эту микстуру назначаем по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Магния сульфат нередко назначают в качестве дегидратирующего средства при лечении новорожденных детей с начинающимся отеком мозга. Для этой цели его вводят через рот в виде 2,5 % раствора по 1 чайной ложке 3 раза в день. В кишечнике ионы магния активируют образование холецистокинина, который расширяет сосуды слизистой оболочки, способствует кишечной секреции и выведению жидкости с фекалиями. К тому же он стимулирует перистальтику кишечника и отделение желчи из желчного пузыря.

Средства, повышающие онкотическое давление плазмы крови (желатин, реополиглюкин, гемодез), — плазмозаменители. Эти вещества, повышая онкотическое давление плазмы крови, способствуют оттоку тканевой жидкости в кровеносное русло. В результате повышается объем циркулирующей крови, улучшаются реологические свойства крови, уменьшается опасность развития тромбов. Плазмозаменители обычно назначают в комбинации с мочегонными; они являются синергистами, так как вместе наиболее хорошо способствуют дегидратации тканей, особенно мозговой.

Декальцинированный желатин получают из продуктов гидролиза коллагена. Раствор препарата нетоксичен, апирогенен



и полностью лишен антигенных свойств [Богомолова Л. Г., Знаменская Т. В., 1975]. Введение желатина способствует нормализации микроциркуляции крови, уменьшению агрегации тромбоцитов и предотвращению слипания форменных элементов крови [Уваров Б. С., Нефедов В. Н., 1973].

Д. А. Ходов (1981) применил у новорожденных, родившихся в тяжелой асфиксии, в первые 2 суток после рождения сочетанную инфузию растворов сорбита и декальцинированного желатина. Детям вводили раствор, в 100 мл которого содержалось: декальцинированного желатина 50,0, 50 % раствора сорбита 10 мл, дистиллированной воды 37 мл, натрия гидрокарбоната 1,0, 2 % раствора калия хлорида 1 мл, магния хлорида 1,0. pH раствора — 7,49; суммарная осмолярность — 450 мосм/л. Его вводили в объеме 15 мл/кг со скоростью 4—5 капель в минуту. Это приводило к устранению гипоперфузии мозга и артериальной гипотензии, типичных у таких детей, резко снижало сопротивление сосудов мозга, увеличивало его кровоснабжение и пр. При катамнестическом исследовании детей (в течение 2 лет) их развитие не отличалось от развития сверстников, родившихся здоровыми [Ходов Д. А., 1981].

Реополиглюкин — полимер декстрозы, хотя и не относится к мочегонным средствам, может несколько увеличивать диурез. Он повышает онкотическое давление плазмы крови и этим способствует оттоку тканевой жидкости в кровеносное русло, удерживая ее в просвете сосудов. В результате улучшаются реологические свойства крови, уменьшается опасность развития тромбов.

Реополиглюкин (10 % раствор) вводят 1 раз в сутки в вену пуповины (или в другие вены) капельно в дозе 10—15 мл/кг (т. е. 1,0 сухого вещества на 1 кг массы тела). Осмотическое давление плазмы крови после введения препарата почти не меняется. Эффект реополиглюкина продолжается до 24 ч. Назначают его вместе с фуросемидом.

Гемодез — полимер винилпирролидона, выпускается в растворе, содержащем хлориды натрия, калия, кальция, магния, гидрокарбонат натрия, поэтому он способен повысить не только онкотическое, но и осмотическое давление плазмы крови и изменить состав ионов плазмы. При необходимости восполнить недостаток названных ионов гемодез может быть хорош, но не каждому ребенку это нужно. Новорожденным, особенно недоношенным детям, вообще избегают вливать многокомпонентные растворы, учитывая незавершенность развития почек. К тому же гемодез, преимущественно при повторных вливаниях, может блокировать функцию ретикулоэндотелиальной ткани печени, так как частицы поливинилпирролидона накапливаются в этих клетках, блокируя этим ее фагоцитарную активность, что при склонности недоношенных новорожденных к инфекции имеет нежелательные последствия (см. стр. 201).



А. В. Папаян и Э. К. Цыбульский (1979) рекомендуют при отеке мозга такую тактику: капельное внутривенное вливание 10—15 % раствора альбумина (1—10 мл/кг) или концентрированной плазмы (в той же дозе; сухую плазму разводят в 2 раза меньшим объемом жидкости, чем это необходимо по инструкции), далее осмодиуретики (сорбит или маннит) и фуросемид (1—2 мг/кг), преднизолон (1—2 мг/кг) и затем 10 % раствор глюкозы. Одновременно показана краниocereбральная гипотермия, сульфат магния, ганглиолитики.

**Средства, нормализующие кровообращение у новорожденного (способствующие устранению персистирующей фетальной циркуляции и закрытию функционирующего артериального протока).** В период новорожденности существует целый ряд особенностей кровообращения [Dawes G., 1968], которым способствует открытый артериальный (боталлов) проток. В первые минуты жизни более низкое давление в легочной артерии обуславливает поступление в нее крови из аорты через этот проток, причем около 50 % легочного кровотока в первые минуты жизни может составить кровь, поступившая из аорты [Фолков В., Нил Э., 1976]. Обычно этот проток начинает закрываться через 10—15 мин после рождения, когда в артериальной крови напряжение кислорода становится выше 35 мм рт. ст. (4,67 кПа), но завершение этого процесса не происходит и за 24—48 ч. Открытое состояние протока поддерживается простагландинами, преимущественно группы Е [Olley T., Cosciani F., 1981], которые прямо расслабляют его мускулатуру, а может быть тормозят освобождение норадреналина из симпатических волокон, иннервирующих этот сосуд. Анатомическое закрытие артериального протока происходит за счет разрастания интимы сосуда, затем — образования мукоидных островков, некроза клеток в стенке сосуда и, наконец, — облитерации. Согласно Г. Банклу (1980), анатомическое закрытие артериального протока к 2 нед жизни отмечается в 35 % случаев, к 8 нед — в 80 %. Но основное значение имеет не анатомическое закрытие протока, а его спазм, прекращение функции. Обычно это происходит в первые дни жизни. У недоношенных же детей он может остаться открытым и более длительный период времени. При этом чем менее доношен плод, тем больше шансов выявить у него проток открытым [Obeyesekere H. et al., 1980]. Так, по данным S. Kaplan (1979), в конце первой недели жизни открытый артериальный проток обнаруживают у 15 % недоношенных детей с массой тела при рождении меньше 1750,0, у 40—50 % — с массой тела менее 1500,0 и у 85 % — с массой тела менее 1200,0. Диаметр этого протока может быть небольшим, тогда это мало сказывается на кровообращении, но может быть равным диаметру аорты. В такой ситуации возрастает нагрузка на сердце, особенно на левый желудочек, и может развиваться сердечная недостаточность.



Направление тока крови через открытый артериальный проток может быть из аорты в легочную артерию (лево-правый шунт) или из легочной артерии в аорту (право-левый шунт), в этом случае идет речь о персистирующей фетальной циркуляции (ПФЦ), но может быть и бидиректоральным (в обоих направлениях). Направление тока крови в ту или другую сторону зависит от степени зрелости легких и легочных артерий у плода, а также от типа нарушений постнатальной перестройки малого круга кровообращения [Есипова И. К., Кауфман О. Я., 1968]. Если у ребенка слишком медленно расширяются мелкие мышечные ветви легочной артерии, то у него возникает чрезмерно высокое давление в сосудах малого круга кровообращения, и кровь потечет справа — налево, т. е. возникнет первичный синдром ПФЦ. Если же у ребенка произойдет преждевременное избыточное расширение артерий малого круга кровообращения (в связи с недостаточным развитием их мышечного слоя), то кровь потечет слева — направо, что и диагностируют как открытый артериальный проток.

Первичный синдром ПФЦ встречается преимущественно у доношенных новорожденных с частотой 1 на 1500 детей [Эйгенсон О. Б., 1982]. Возникновению и поддержанию ПФЦ способствуют асфиксия в родах, ателектазы, обширная аспирационная и другие пневмонии, БГМ, врожденная диафрагмальная грыжа, полиглобулия — повышенная вязкость крови, гипоксемия, гипогликемия, патологический ацидоз, гипотермия. В этих случаях говорят о вторичной ПФЦ. У недоношенных с СДР в фазу обратного развития легочного процесса, особенно при лечении их дыханием с положительным давлением на выдохе, легко возникает и лево-правый шунт, чему также способствуют гипоксемия, ацидоз. Это — вторичный открытый артериальный проток.

В зависимости от типа шунта фармакологическое лечение ребенка должно быть разным. При ПФЦ необходимо назначать лекарственные средства, расширяющие легочные сосуды, а при синдроме открытого артериального протока — индометацин.

*Средства, применяемые при персистирующей фетальной циркуляции (ПФЦ).* Толазолин —  $\alpha$ -адренолитическое средство, устраняющее влияние норадреналина на сосуды и способное, к тому же, прямо расслаблять спазмированную гладкую их мускулатуру. Препарат по механизму действия отчасти похож на отечественный фентоламин.

Введение толазолина способно устранить спазм сосудов легких. Его назначают детям с ПФЦ, если механическая вентиляция не поддерживает  $pO_2$  выше 6,67 кПа (50 мм рт. ст.) при вдыхании 100 % кислорода с инспираторным давлением выше 30—40 см вод. ст.

Вводят его в вену сначала в течение 10 мин 2 мг/кг, предпочитая вены кожи головы, чтобы обеспечить лучшее попадание



вещества в сосуды легких (и избежать шунтирования из нижней полой вены через овальное отверстие), а затем переходят на длительное внутривенное вливание в дозе 1—2 мг/(кг·ч). При таком способе введения концентрация толазолина в крови постепенно возрастает, а затем остается стабильной на уровне 5—20 мкг/мл. Период его полужизни у новорожденных в среднем 7,7 ч (т. е. больше, чем у взрослых), поэтому не обязательно производить постоянную инфузию препарата, а можно делать в ней перерывы. Длительность перерывов у отдельных детей должна быть разной, так как период полувыведения толазолина у них варьирует от 3,3 до 33 ч [Mopin P. et al., 1982].

На лечение толазолином отчетливо реагируют больные с легочной гипертензией, но без иной патологии легких. В течение часа после начала терапии у детей увеличивается  $pO_2$  в среднем до 15,47 кПа (116 мм рт. ст.). При наличии повышенного  $pCO_2$  происходит его нормализация. Через 12 ч можно снизить содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси в среднем до 45 % (а у некоторых исключить дополнение кислорода вообще), уменьшить инспираторное и конечное экспираторное давление. При наличии другой патологии легких реакция на толазолин меньше.

Успешное применение толазолина отметили: А. Wilkinson и соавт. (1979) — у детей с легочной гипертензией, развившейся в связи с использованием напроксена (нестероидного противовоспалительного средства) для подавления преждевременно начинавшейся сократительной деятельности матки их матерей; R. Levy и соавт. (1977) — у детей с диафрагмальной грыжей; J. Adams и соавт. (1980) — у ребенка с тяжелой легочной гипертензией, развившейся в связи с мекониальной пробкой в трахее и мекониальной пневмонией. Во всех этих случаях толазолин назначали однократно (см. выше), только J. Adams и соавт. (1980) вводили его в дозе 5 мг/(кг·ч) на протяжении 24 ч, а затем перешли на поддерживающую дозу 2 мг/(кг·ч) в течение 4 дней.

К сожалению, толазолин вызывает ряд серьезных осложнений, отмечаемых примерно у 30 % детей: снижение системного артериального давления; повышение секреции желудочного сока и соляной кислоты (в связи с гистаминомиметическим действием), что может привести к язвенному поражению слизистой оболочки желудка, вздутию живота, желудочно-кишечным кровотечениям; тромбоцитопения; гематурия, олигурия и даже временная почечная недостаточность.

В связи со снижением артериального давления он противопоказан детям с легочной гипертензией, возникшей из-за кардиомиопатии. При назначении толазолина необходимо контролировать артериальное давление у ребенка. Для профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта начали



применять блокатор  $H_2$ -гистаминорецепторов — циметидин (через рот по 10 мг/(кг·сут) во время назначения толазолина и несколько дней после его отмены).

R. Cohen и соавт. (1980) проанализировали состояние детей через 3 года после лечения их в период новорожденности толазолином. Они были сопоставлены с детьми, перенесшими перинатальную гипоксию и родившимися с показателем по шкале Апгар меньше 6. Авторы пришли к заключению, что введение толазолина не нарушает развитие ЦНС. Отмеченные у некоторых детей неврологические расстройства были следствием перинатальной гипоксии.

Натрия нитропруссид — достаточно сильный антигипертензивный препарат, также непосредственно влияющий на гладкую мускулатуру сосудов. Его активность связана с нитрозогруппой ( $=NO$ ). Он способен расширять и артерии, и вены, увеличивая емкость последних. Нитропруссид снижает преднагрузку и постнагрузку на сердце. Незначительно повышая число сердечных сокращений, он уменьшает давление в левом желудочке и диастолическое артериальное давление. У больных с сердечной недостаточностью он увеличивает сердечный выброс. Кровоснабжение почек и гломерулярную фильтрацию не нарушает. Очень важно его свойство отчетливо снижать давление в легочной артерии в большей степени, чем системное артериальное давление. Это используют в детской практике при выхаживании детей после операции на сердце ([Stephenson L. et al., 1979]. Вводят его путем внутривенной инфузии (растворяя 50—100 мг препарата в 500 мл 5 % раствора глюкозы), со скоростью 3 мкг/(кг·мин). Сосуд с раствором должен быть защищен от света, и сам раствор надо менять каждые 4 ч; при более длительном его использовании препарат разрушается, о чем судят по изменению окраски раствора, который из светло-коричневого становится темным. Никаких нежелательных эффектов от нитропруссидов L. Stephenson и соавт. (1979) не обнаружили, в том числе и у ребенка 3 мес. Особенно хороший эффект авторы отметили при сочетанном вливании нитропруссидов с дофамином (8 мкг/(кг·мин)). При этом удачно сочетались увеличение силы сердечных сокращений, вызываемых дофамином, и снижение резистентности сосудов, особенно легочных и почечных, вызываемое нитропруссидом.

Введение нитропруссидов может вызвать ряд осложнений, связанных с его биотрансформацией в тиоцианат и цианиды. При повторном введении повышенных доз нитропруссидов тиоцианат может кумулировать, приводя к слабости, мышечным подергиваниям, повышенному потоотделению, в тяжелых случаях — к ступору. Интоксикация цианидами возникает лишь при введении препарата с очень большой скоростью — 20 мкг/(кг·мин). О применении нитропруссидов одного или в комбинации с дофамином или другими препаратами у новорожденных пока сообщений



нет, но, видимо, он найдет свое место в лечении новорожденных не только с гипертензией сосудов малого круга, но и с сердечной недостаточностью вообще. Однако для этого необходимо изучение его фармакокинетики и фармакодинамики у детей первого месяца жизни.

Г а л и д о р — спазмолитический препарат, непосредственно влияющий на гладкую мускулатуру сосудов. Он способен улучшить кровоток в легких, и Г. М. Савельева (1981) относит его к группе веществ, включенных в реанимацию новорожденных, родившихся в гипоксии. Вводят его в дозе 1 мг/кг в 10 % растворе глюкозы. Однако галидор — сравнительно слабый спазмолитик, не обладающий преимущественным влиянием на сосуды малого круга кровообращения. К тому же ни фармакокинетика, ни особенности его фармакодинамики у новорожденных не изучены.

К с а н т и н о л а н и к о т и н а т (компламин, ксавин) — комбинированное производное теofilлина и никотиновой кислоты. Он прямо влияет на сосудистую стенку. U. Kenth и H. Razeghi (1969) получили отчетливое увеличение  $pO_2$  в артериальной крови новорожденных, особенно у доношенных. Эффект возникал немедленно после внутривенного введения 50 мг/кг, длительность эффекта — около 1 ч.

Н о - ш п а — спазмолитик, применяемый иногда у новорожденных в дозе 1 мг/кг внутривенно. Однако неизвестны ни эффективность препарата у новорожденных с ПФЦ, ни его фармакокинетика в этой возрастной группе.

Э у ф и л л и н может расширить спазмированные сосуды, но он угнетает фосфодиэстеразу и этим сохраняет активность циклического аденозинмонофосфата — посредника активности простагландинов группы Е (которые поддерживают открытое состояние артериального протока). К тому же для устранения спазмов сосудов эуфиллин надо назначать в относительно больших дозах (выше тех, что используют при апноэ у недоношенных), а у препарата небольшая широта терапевтического действия (см. стр. 96).

Н и т р о г л и ц е р и н способен уменьшить приток крови к сердцу, улучшить кровоток под эндокардом, устранить коронарную недостаточность и спазм сосудов легких, т. е. все то, что отмечают у новорожденных в состоянии гипоксии. Однако нитроглицерин пока у новорожденных не применяют, вероятно, из-за опасения привести к образованию метгемоглобина. Но препарат действительно ценный, поэтому необходимы клинические исследования, в которых было бы проанализировано, что превалирует под его влиянием: положительное воздействие на кровообращение или неблагоприятное воздействие на кровь.

Периферические вазодилататоры, особенно нитропруссид, алрессин (гидралазин) и некоторые другие, все чаще стали



применять при лечении сердечной недостаточности. Они способны увеличить работу сердца, не оказывая на него прямого влияния. Меняя тонус и наполнение емкостных (венозных) и/или резистивных (артериальных) сосудов, они создают более благоприятные условия для деятельности сердца [Хоменко В. Л. и др., 1980]. Их назначают при застойной сердечной недостаточности без гипотонии, повышении конечно-диастолического давления в полостях желудочков, при нарушении эндокровотока, в том числе при поражении папиллярных мышц.

У новорожденных сосудорасширяющие средства при сердечной недостаточности применяют пока очень редко, хотя их назначение, так же, как и у взрослых, может быть весьма оправданным.

*Лекарственные средства, применяемые для закрытия функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных.* Индометацин относится к группе нестероидных противовоспалительных средств. Из существующих пока препаратов этой группы он наиболее интенсивно подавляет образование простагландинов в разных тканях. В артериальном протоке это приводит к сокращению гладкой мускулатуры и прекращению его функции, но еще не к заращению его просвета. Если у ребенка по каким-либо причинам (например, развитие пневмонии, нарушение гемодинамики) разовьется гипоксия, то не успевший зарости проток может снова открыться. Наибольший терапевтический эффект развивается у детей между 28-й и 34-й неделями гестационного возраста [McCarthy J. et al., 1978], в возрасте 24—26 гестационных недель проток не реагирует на индометацин [Obeyesekere H. et al., 1980]; снижается реакция у детей с гестационным возрастом 34—36 нед, а после 36 нед ее практически нет. McCarthy J. с соавт. (1978) допускают, что это связано с исчезновением или уменьшением симпатической иннервации артериального протока к концу внутриутробной жизни.

Успех от назначения индометацина тем больше, чем раньше после рождения его назначают ребенку [Merritt T. et al., 1981], но не позже 10 дней [Obeyesekere H. et al., 1980], хотя есть сообщения и об эффективности его применения до 25 дней жизни.

Применяют индометацин либо через рот, либо внутривенно. Внутривенное введение более эффективно [Olley P., Cosciani F., 1981]. Для приема через рот его суспендируют в карбоксиметилцеллюлозе с водой или в сиропе. В 1 мл суспензии должно содержаться 0,2 мг вещества. Вводят его через желудочный зонд. Обычная доза — 0,2—0,3 мг/кг. Ее можно повторить через 24 ч, если не произойдет закрытия протока. Курс можно повторить, если проток снова откроется.

Из желудочно-кишечного тракта у недоношенных индометацин всасывается умеренно, с неодинаковой скоростью и полно-

той у отдельных  
максимальная  
у них не рань  
нии через рот  
Внутривенно  
0,2 мг/кг, мо  
1981]. Макси  
Элиминация  
экскреции по  
ста, массы те  
ка. У детей  
элиминации  
1979]. У дете  
роточная пол  
больше 1000,  
ных детей с  
минации рав  
±6,5 ч [Tha  
et al., 1981]  
века.

На основа  
дометацин н  
сутки.

Обычно а  
после перво  
полного закр  
равно гемод  
шатся призна  
зультат от на  
делах: от 20  
гестационног  
сопутствующ

Применен  
эффекты, пр  
кировать обр  
ное значение  
но у полови  
после введен  
сти на 10 %  
Нормализует  
al., 1980]. С  
образования  
играют очен  
мики и обра  
прессин [Us  
ликреина [В  
этом не обн  
чевины в кр  
Б. И. В. М



той у отдельных детей. R. Bhat и соавт. (1979) обнаружили, что максимальная концентрация индометацина в крови достигается у них не раньше, чем через 4 ч, и биодоступность его при введении через рот в 6,5 раз меньше, чем при внутривенном введении. Внутривенно вводят тригидрат натрия индометацин в дозе 0,1—0,2 мг/кг, можно каждые 24 ч, 3 раза [Olley P., Cosciani F., 1981]. Максимальная концентрация в крови возникает сразу же. Элиминация индометацина в основном осуществляется за счет экскреции почками; ее скорость зависит от гестационного возраста, массы тела при рождении и постнатального возраста ребенка. У детей с гестационным возрастом до 32 нед полупериод элиминации равен 19 ч, а после 32 нед — 13 ч [Bhat R. et al., 1979]. У детей с массой тела при рождении меньше 1000,0 сывроточная полужизнь индометацина равна  $20,7 \pm 5,1$  ч, а у детей больше 1000,0 —  $15,4 \pm 3,3$  ч [Yaffe S. et al., 1980]. У недоношенных детей с постнатальным возрастом до 1 нед полупериод элиминации равен  $27,6 \pm 8,3$  ч, а в возрасте больше 1 нед —  $18,5 \pm 6,5$  ч [Thalji A. et al., 1980], в среднем — 20 ч [Petersen S. et al., 1981], т. е. в 3 раза больше, чем у взрослого человека.

На основании определения параметров фармакокинетики индометацин назначают недоношенным новорожденным 1 раз в сутки.

Обычно артериальный проток закрывается в течение 24 ч после первого введения препарата. Даже если не произойдет полного закрытия протока и его просвет только сузится, все равно гемодинамика и состояние ребенка улучшатся, уменьшатся признаки сердечной недостаточности. Положительный результат от назначения индометацина колеблется в широких пределах: от 20 до 98 % леченных детей. Такая разница зависит от гестационного и постнатального возраста детей (см. выше), от сопутствующей патологии (гипоксия и пр.).

Применение индометацина может вызвать нежелательные эффекты, преимущественно связанные с его способностью блокировать образование простагландинов в разных тканях. Основное значение имеет ограничение диуреза. Оно возникает примерно у половины детей, максимально выявляется в первые 24 ч после введения препарата. У ребенка масса тела может возрасти на 10 %, а концентрация натрия в плазме крови — снизиться. Нормализуется диурез обычно только через 72 ч [Thalji A. et al., 1980]. Снижение диуреза является следствием: торможения образования простагландинов, которые в почке новорожденных играют очень важную роль в регуляции локальной гемодинамики и образования мочи; повышения реакции почки на вазопрессин [Usberti M. et al., 1980] и ингибирования синтеза калликрейна [Betkerur M. et al., 1981]. S. Yaffe и соавт. (1980) при этом не обнаружили повышения уровня креатинина и азота мочевины в крови детей. Опасность антидиуретического эффекта



закljučается в увеличении объема циркулирующей крови и нагрузки на сердце ребенка. Для ограничения этого нежелательного эффекта детям внутривенно вводят фуросемид (в дозе 1 мг/кг) до (!) назначения индометацина. Введение фуросемида после индометацина может оказаться неэффективным, так как механизм действия этого мочегонного связан с активностью простагландинов.

Из других нежелательных эффектов индометацина у новорожденных следует назвать снижение агрегации тромбоцитов, повышение секреции желудочного сока и соляной кислоты (тоже следствие угнетения синтеза простагландинов), развитие мелены.

Индометацин противопоказан новорожденным: с явлениями геморрагии; нарушениями функции почек, когда уровень азота мочевины выше 21,4 ммоль/л и креатинина выше 133 мкмоль/л; при гипербилирубинемии выше 205 мкмоль/л; при расстройстве функции желудочно-кишечного тракта и особенно некротическом энтероколите.

Иногда на фоне тяжелой сердечной недостаточности применение индометацина приводит к ее дальнейшему усилению. Это может быть, в частности, связано с тем, что у ребенка имеется врожденный порок сердца или сосудов (стеноз, агенезия или гипоплазия легочных артерий), когда открытый артериальный проток с лево-правым шунтом выполняет компенсаторную роль. В этих случаях эффективен простагландин  $E_1$  на фоне терапии сердечными гликозидами. Простагландин  $E_1$  вводят в дозе 0,1—0,05 мг/(кг·мин). Это приводит к открытию протока, уменьшению гипоксии. Побочные явления: гипертермия, тахипноэ, тахикардия, артериальная гипотония.

Поскольку функционирующий артериальный проток может стать причиной застойной сердечной недостаточности у недоношенного ребенка, то при ее возникновении ему можно назначить СГ. Если же сердечной недостаточности нет, то назначение СГ нецелесообразно, так как патология развивается не из-за слабости сокращений миокарда, а из-за открытого артериального протока, и после его закрытия гемодинамика нормализуется.

*Средства, применяемые для снижения повышенного системного артериального давления у новорожденных.* Повышение системного артериального давления у новорожденных — редкая патология. Преимущественно она возникает из-за нарушения (например, тромбоза) почечного кровотока. Тогда ишемия почки приводит к освобождению из ее юкстагломерулярного аппарата протеолитического фермента ренина, который переводит циркулирующий в крови ангиотензиноген в ангиотензин I, а специальный конвертирующий фермент переводит последний в ангиотензин II — мощный сосудосуживающий агент, обладающий, к тому же, способностью стимулировать секрецию альдостерона, задер-

живающе  
объем ци  
давление  
у доноше  
90 мм рт  
ношенно  
При  
каптопри  
Кап  
во, тормо  
тензин II  
лением е  
день [В  
но снижа  
(см. стр.  
объем ци  
до 1—2 м  
дует изб  
препарат  
его куму  
ребенка.

Апре  
ный преп  
латуру а  
давление  
этому ве  
сохраняю  
терии мо  
чиваются  
этим — по  
собен уве  
на работ  
устранит  
обычно и  
значают  
в день. Д  
как фар  
на. Анап  
ворожден  
чают в д  
день.

Апрес  
нитропру  
альным д  
менее эфф



живающего натрия и воду в организме и этим увеличивающего объем циркулирующей крови, а следовательно, и артериальное давление. Повышенным считают артериальное давление, если у доношенного новорожденного систолическое давление выше 90 мм рт. ст., а диастолическое — выше 60 мм рт. ст., у недоношенного — соответственно выше 80 и 45 мм рт. ст.

При названной патологии новорожденным назначают либо каптоприл, либо апрессин с  $\beta$ -адреноблокаторами.

Каптоприл — очень активное антигипертензивное средство, тормозящее фермент, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II. У новорожденных с повышенным артериальным давлением его назначают через рот по 0,2—0,4 мг/кг 1—4 раза в день [Biffano E. et al., 1982]. Артериальное давление постепенно снижается. Для улучшения эффекта назначают фуросемид (см. стр. 115), увеличивающий мочеотделение и снижающий объем циркулирующей крови. Применяют каптоприл от 1 нед до 1—2 мес. Длительного назначения каптоприла все-таки следует избегать, так как пока не исследована фармакокинетика препарата у новорожденных, неизвестно, может ли произойти его кумуляция и не возникнет ли каких-нибудь осложнений у ребенка.

Апрессин (гидралазин) — миотропный антигипертензивный препарат, преимущественно влияющий на гладкую мускулатуру артериол, снижающий их резистентность и артериальное давление. На гладкую мускулатуру вен он влияет меньше, поэтому венозный возврат крови к сердцу и кровоток в легких сохраняются, а у некоторых больных давление в легочной артерии может даже возрасти. После введения апрессина увеличиваются сила и частота сердечных сокращений, а в связи с этим — потребность миокарда в кислороде. Кроме того, он способен увеличить секрецию ренина в почках. Влияние апрессина на работу сердца и секрецию ренина могут предотвратить и устранить  $\beta$ -адреноблокаторы, например анаприлин, поэтому его обычно и добавляют к апрессину. Новорожденным апрессин назначают в дозе 0,5—1 мг/кг через рот, повторяя ее 2—3 раза в день. Дозы эти приблизительные [Biffano E. et al., 1982], так как фармакокинетика вещества у новорожденных не изучена. Анаприлин (см. стр. 112) в дополнение к апрессину новорожденным с высоким артериальным давлением назначают в дозе от 0,08 до 0,27 мг/кг, повторяя ее 2—3 раза в день.

Апрессин, даже в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами, а также нитропруссид, метилдопа, у новорожденных с высоким артериальным давлением, по сравнению с каптоприлом, значительно менее эффективны (Biffano E. et al., 1982).



## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

Уровень различных биохимических показателей в крови является отражением состояния активности функциональных систем в организме новорожденного в период его адаптации к новым условиям жизни. В этот период возникает ряд переходных, пограничных состояний (на границе двух периодов жизни и на границе нормы и патологии), из которых в данной главе рассмотрим изменения уровня глюкозы и ионов кальция и магния в плазме крови и лекарственные средства, применяемые для их коррекции.

**Гипогликемия.** В крови новорожденного ребенка уровень гликемии несколько ниже (80 %), чем у матери, и в крови из вены пуповины он колеблется от 2,33 (51 мг %) до 5 ммоль/л (90 мг %), составляя в среднем 4 ммоль/л (72 мг %) [Патрушев В. А., 1975]. В дальнейшем уровень гликемии снижается. Это связано с голоданием ребенка в первые 3 дня жизни, когда калораж высосанного молока не покрывает основной обмен, и некоторыми особенностями эндокринного статуса при рождении. В период голодания ребенок расходует энергетические запасы: бурый жир и гликоген. У доношенного ребенка (на единицу массы органа) в печени в 2 раза, в сердце в 10 раз и в скелетных мышцах в 35 раз гликогена больше, чем у взрослых. Однако и этих запасов недостаточно для поддержания в крови постоянного уровня глюкозы. Уже через 3 ч после рождения количество гликогена в печени снижается на 90 %, а затем в ней остаются лишь его следы. Только к концу неонатального периода запасы гликогена в печени достигают взрослого уровня. Во время голодания усиливаются процессы липолиза, и чем дольше период до первого кормления, тем выше содержание в крови свободных жирных кислот, которые угнетают захват глюкозы клетками, а превратившись в ацетил-КоА, тормозят систему пируватдегидрогеназ [Rossi E., 1979].

Дети, родившиеся до срока (недоношенные), с малой массой тела, перенесшие, испытавшие внутриутробную гипоксию и асфиксию при рождении, имеют меньшие запасы гликогена и бурого жира, поэтому у них концентрация глюкозы в крови быстрее падает, при этом до более низкого уровня, и дольше сохраняется таковой. В группы риска по развитию гипогликемии следует отнести также детей от матерей с сахарным диабетом, с гемолитической болезнью новорожденных, особенно после заменного переливания крови, а также новорожденных с гипотер-



мией, сепсисом, врожденными пороками сердца и с сердечной недостаточностью, кровоизлияниями в мозг, надпочечники.

Диагноз гипогликемии ставится в том случае, если в первые 72 ч жизни концентрация глюкозы в крови меньше 1,67—1,39 ммоль/л (30—25 мг %), а в дальнейшем меньше 2,22—1,94 ммоль/л (40—35 мг %). Такие низкие величины глюкозы в крови встречаются в среднем у 0,2 % доношенных детей и у 5—10 % (!) недоношенных или детей, родившихся с низкой массой тела [Бибсон С. и др., 1979; Коронес Ш., 1981, и др.]. Не у всех детей с гипогликемией обнаруживают внешние ее признаки, т. е. она может быть и асимптоматической. Однако наличие гипогликемии в период новорожденности может нарушить функцию мозга и психомоторное развитие ребенка (табл. 18).

Приблизительно лишь у половины детей с уровнем глюкозы ниже 1,67 ммоль/л развиваются клинические признаки гипогликемии: бледность, потливость, слабый крик, апатия, отказ от кормления, вялость (иногда, наоборот, могут отмечаться раздражительность, тремор, или подергивание конечностей), падение тонуса глазных яблок, приступы одышки, цианоза, брадикардии, остановка дыхания, сердца, нестабильность температуры, судороги. Все эти признаки неспецифичны и могут возникать при самых разных патологических состояниях у новорожденных. Поэтому в группах риска развития гипогликемии (см. выше) в первые 3 сут необходимо определять уровень глюкозы в крови: каждые 4—6 ч, в первые 24 ч, а в последующие дни (до 5—6 сут) — каждые 12 ч.

Патогенетически и клинически различают несколько форм гипогликемий [Hughes J., Davies P., 1980], которые могут быть следствием либо низкого образования глюкозы, либо повышенной ее утилизации.

Лечение гипогликемии начинают с внутривенного вливания 20 % раствора глюкозы: 2—4 мл на 1 кг массы тела, со скоростью 1 мл в минуту (т. е. примерно 50—55 мг/(кг·мин)). Затем переходят на капельное вливание 10 % раствора глюкозы в количестве 80 мл/кг в сутки, т. е. со скоростью примерно 0,15 мг/(кг·мин). На каждые 100 мл вводимого 10 % раствора глюкозы добавляют 2—3 мл 10 % раствора кальция глюконата и

Таблица 18  
Неврологические осложнения, возникающие  
после неонатальной гипогликемии  
[Rossi E., 1979]

Форма гипогликемии	Неврологические осложнения	Задержка психического развития
Асимптоматическая	2/7 *	1/7
Симптоматическая	8/9	5/9
Вторичная	11/21	5/21

\* В числителе — количество больных с осложнениями; в знаменателе — общее число больных.



2 ммоль/кг натрия хлорида, а детям старше 3 сут — и 1—1,5 ммоль/кг калия хлорида. Кормить ребенка начинают, когда у него исчезнет клинический симптомокомплекс гипогликемии и если он не срыгивает. После того, как уровень гликемии достигнет 2,78 ммоль/л (50 мг %) и ребенок станет хорошо сосать, постепенно количество вводимой глюкозы уменьшают, переходя на вливания 5 % ее раствора. Не следует внезапно прекращать внутривенное вливание концентрированного раствора глюкозы, ибо сохраняющийся гиперинсулинизм (в ответ на нагрузку глюкозой) может привести вновь к гипогликемическому симптомокомплексу. Если через 6 ч от начала лечения уровень гликемии не превышает 1,67 ммоль/л, то каждые 12 ч необходимо вводить гидрокортизон (5 мг/кг) и АКТГ (4 ЕД/кг). Если и это не устраняет гипогликемию, то прибегают к введению глюкагона (0,3 мг/кг 2—3 раза в день) или эфедрина (0,5 мг/кг 3 раза в день), гормона роста (1—2 мг 1 раз в неделю), диазоксид. Все препараты дают 2—5 дней.

Диазоксид — производное тиазидов, обладает способностью угнетать секрецию инсулина и активировать процессы гликогенолиза. Введение диазоксид увеличивает уровень сахара в крови. Особенно он эффективен при лейцинчувствительной гипогликемии (лейцин увеличивает секрецию инсулина).

Назначают его через рот в суточной дозе 5—15 мг/кг (до 20 мг/кг), разделенных на 3 приема. Начинают с суточной дозы 5 мг/кг и постепенно увеличивают до получения ожидаемого эффекта. Если от дозы 15 (максимум 20) мг/(кг·сут) эффекта нет, значит, у данного больного препарат неэффективен, и его надо отменить.

При назначении диазоксид может развиваться ряд осложнений, обычно появляющихся через несколько недель (4—6) после начала лечения: гипертрихоз на спине, ногах, бровях, по нижней линии волос на голове. Это явление необратимо [Von Harnack G., 1976]. Некоторые авторы рекомендуют назначать диазоксид в течение 5 дней [Rossi E., 1979]. Кроме того, диазоксид может снизить уровень IgG, привести к нейтропении, иногда даже к агранулоцитозу, повышению уровня в плазме крови мочевой кислоты. Поэтому высоких доз препарата следует избегать.

При гипогликемии типа Цеттерстром назначают адrenomиметические средства, в частности эфедрин. Здесь имеет значение гликогенолитический эффект адrenomиметика. Назначают его в однократной дозе, не превышающей 0,5—1 мг/кг 3 раза в день [Von Harnack G., 1979].

Необходимо иметь в виду, что при персистирующей гипогликемии иногда необходимо вводить гораздо большие количества глюкозы, чем вышеуказанные, — до 10—15 мг/(кг·мин). Однако введение глюкозы необходимо производить под контролем ее уровня в крови, не допуская развития гипергликемии, которая особенно опасна у глубоко недоношенных детей.



**Гипергликемия** в большинстве случаев является следствием нерациональных внутривенных вливаний растворов глюкозы новорожденным, особенно недоношенным или детям с низкой массой тела при рождении. Если ребенку с низкой массой тела вливают глюкозу со скоростью выше 6 мг/(кг·мин), а доношенному ребенку со скоростью выше 10 мг/(кг·мин), то у них весьма вероятно развитие гипергликемии [Stonestreet B. et al., 1980]. Гипергликемия повышает осмотическое давление плазмы крови, что ведет к обезвоживанию тканей, в тяжелых случаях — повреждению мозга; увеличивает диурез; в почках снижается канальцевая реабсорбция глюкозы и появляется глюкозурия. Вместе с тем глюкозурия — ненадежный признак гипергликемии, так как она может развиваться и при гликемии в крови ниже 5,6 ммоль/л [Stonestreet B. et al., 1980].

Гипергликемией у новорожденных считается повышение уровня глюкозы крови выше 6,94 ммоль/л (125 мг %). При гипергликемии ограничивают темп введения раствора глюкозы до 0,4 г/(кг·ч) (6,6 мг/(кг·мин)), а при стойкой гипергликемии выше 16,7 ммоль/л (300 мг %) показано назначение инсулина (1 ЕД/кг в день на 3 введения). Описаны новорожденные с гипергликемией, являющейся следствием транзиторного неонатального сахарного диабета. Это обычно дети с малой по отношению к сроку гестации массой, имеющие в первые дни жизни большие потери массы тела и выраженные признаки дегидратации при отсутствии рвоты и диареи. Уровень гликемии у таких детей, как правило, очень высок, но кетонурия минимальна или отсутствует. Регидратационная терапия с гипотоничными солевыми растворами в сочетании с введением инсулина в вышеуказанных дозах приводит к хорошему терапевтическому эффекту к 6—12 нед [Hughes J., Davies P., 1980].

**Гипокальциемия** новорожденных может развиваться в первые 48—72 ч жизни («ранняя» неонатальная гипокальциемия) и с 5-го по 14-й день жизни (тетания новорожденных). В сыворотке пуповинной крови у доношенных детей уровень Са в среднем составляет 2,59—2,74 ммоль/л (10,4—11 мг %), а Р—1,84 ммоль/л (5,7 мг %). К концу первых суток концентрация Са у них снижается до 2,2—2,25 ммоль/л (8,8—9,1 мг %), а фосфаты нарастают до 1,94—2,10 ммоль/л (6,0—6,5 мг %) с дальнейшим повышением к концу первой недели жизни до 2,26—2,58 ммоль/л (7—8 мг %) [Tsang R., Steichen J., 1977; Bergstrom W., Williams M., 1978]. Причину снижения уровня Са сыворотки крови в первые 3 сут жизни в настоящее время видят в функциональном гипопаратиреоидизме, что подтверждено рядом как косвенных, так и прямых доказательств [Bergstrom W., Williams M., 1978]. Функциональную недостаточность околощитовидных желез новорожденных объясняют отсутствием у плода стимуляции их функции, возможно, в связи с повышенной активностью этих желез у матери, особенно при недостатке витамина D, высоком



потреблении ею фосфатов и низком потреблении кальция с пищей. Факторами, способствующими гиповитаминозу D у беременной, являются хронические заболевания печени, желчных путей. Недостаточный уровень паратгормона в крови новорожденного может быть следствием гипомагниемии, так как ион магния стимулирует секрецию паратгормона окощитовидной железой [Rude R., Singer F., 1981]. Это подтверждают наблюдения с заменным переливанием крови (ЗПК), которое обычно ведет к повышению уровня и паратгормона, и кальция в плазме крови. У новорожденных же с гипомагниемией ЗПК не сопровождается повышением в крови ни паратгормона, ни кальция [Dinscoy M. et. al., 1982]. У ряда детей с неонатальной ранней гипокальциемией уровень паратгормона в крови нормален, и в таких случаях предполагают наличие повышенного уровня кальцитонина, пониженную чувствительность к паратгормону, дефект в обмене витамина D.

При снижении концентрации кальция в сыворотке крови ниже 1,75 ммоль/л (7 мг %) развивается клиническая картина гипокальциемии. При ранней неонатальной гипокальциемии обнаруживают: поверхностное дыхание, эпизоды апноэ, бледность кожных покровов или цианоз, тахикардию, повышенную возбудимость, особенно заметную при прикосновении к ребенку, пронзительный крик, подергивание и тремор конечностей, сменяющиеся общей вялостью, судороги, вздутие живота, увеличение продолжительности комплекса Q—T на ЭКГ (более 0,2 с). Раннюю гипокальциемию особенно часто отмечают у недоношенных детей (у  $\frac{1}{3}$ ), родившихся до 37 нед, ибо у них закономерен дефицит кальция [Tsang R. Steichen J., 1977]; у детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом или при преждевременной отслойке плаценты; у детей, которым по поводу тяжелой гипоксии вводили гидрокарбонат натрия, снижающий фракцию ионизированного кальция в крови [Коронес Ш., 1981]. Эти же факторы способствуют развитию и тетании (поздней гипокальциемии) у новорожденных, развивающейся с 5-го по 14-й день жизни. При тетании новорожденных не бывает классических признаков, отмечаемых у более старших детей: ларингоспазм, кардиопедального спазма, симптомов Хвостека, Труссо и пр.

Для лечения новорожденных с гипокальциемией используют: 10 % раствор кальция глюконата, который вводят внутривенно в количестве 1—2 мл/кг, медленно — 1 мл в минуту, контролируя число сердечных сокращений и не допуская развития брадикардии, являющейся следствием освобождения ацетилхолина из окончаний блуждающего нерва. В дальнейшем препараты кальция дают внутрь (из расчета 75 мг элементарного кальция на 1 кг массы тела в сутки, т. е. 1,5 чайные ложки 10 % раствора кальция глюконата или 0,5 чайной ложки 10 % раствора кальция хлорида на 1 кг массы тела в сутки). Детям с гипокальциемией новорожденных с конца первой недели жизни на-



значают витамин D в профилактической дозе (400—500 МЕ ежедневно). А. Fanconi (1979) рекомендует при поздней форме неонатальной гипокальциемии назначать витамин D в гораздо больших дозах (10 000—20 000 МЕ/сут) на несколько недель, кормить ребенка женским молоком.

**Гиперкальциемия** — очень редко развивающееся состояние у новорожденных. Транзиторная гиперкальциемия может быть у детей, родившихся от матерей с гипопаратиреоидизмом во время беременности и отсюда стимуляцией околощитовидных желез плода. Первичный гиперпаратиреоидизм является следствием гиперплазии околощитовидных желез (аденома). У таких детей отмечаются мышечная гипотония, вялость, запоры, полиурия, полидипсия, а уровень кальция в сыворотке крови выше 6,75 ммоль/л. Лечение аденомы — хирургическое. К гиперкальциемии новорожденного может привести и адипонекроз, который является следствием родовой травмы, охлаждения, асфиксии. Для лечения гиперкальциемии у таких детей применяют фуросемид, инфузионную терапию, иногда преднизолон коротким курсом, натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (50 мг/кг в 5 % растворе глюкозы внутривенно капельно ежедневно до нормализации уровня кальция сыворотки крови).

**Кальциноз** — отложение кальция в ишемизированные ткани с последующим их некрозом — редкое, но очень тяжелое осложнение, встречающееся у 1 на 3—4 тыс. новорожденных. В основном он возникает после вливания лекарственных растворов, содержащих глюконат кальция, в артерию пуповины. Особенно велика опасность такого осложнения, по данным Н. Б. Ситковского и Н. М. Лисянской (1980), после одновременного вливания этого раствора с кокарбоксилазой и аскорбиновой кислотой. Лечение кальциноза заключается в назначении сосудорасширяющих средств, антикоагулянтов и хирургическом удалении некротизированных тканей (в бассейне подчревной артерии).

**Гипомагниемия** — нередкое явление у новорожденных. Ее обнаруживают у большинства детей (64,8 %), перенесших тяжелую асфиксию или внутриутробную гипоксию [Филиппова А. А., 1978]. Способствуют развитию гипомагниемии у новорожденных сахарный диабет у матери; пренатальная гипотрофия; гипомагниемия у матери; ЗПК; полное парентеральное питание без добавления в питательные смеси солей магния. Повышенная потеря магния из организма может быть при рахите, гиперкальциемии, синдромах нарушенного всасывания из кишечника, диарее, при назначении осмотических диуретиков, фуросемида, этикриновой кислоты, СГ, вливаний солей кальция, гиперосмолярных растворов глюкозы [Massry Sh., 1977; Rude R., Singer F., 1981].

Нормальным уровнем магния в сыворотке крови у новорожденных считают 0,75—1,2 ммоль/л (1,8—2,3 мг %). Гипомагниемия диагностируют, когда уровень магния становится меньше



0,62 ммоль/л (1,5 мг %), но клинические ее признаки появляются при меньшем уровне — 0,5 ммоль/л (1,2 мг %). Вообще уровень магния в крови не является тонким показателем его содержания в организме, так как магний преимущественно тканевой катион, 99 % его содержится внутриклеточно или в скелете [Rude R. Singer F., 1981]. Диагностике гипомagneмии может помочь определение отношения содержания магния к калию и кальцию в сыворотке крови. В норме  $K/Mg=2,42$ , а при гипомagneмии — выше 7,35; в норме  $Mg/Ca=3,79$ , а при гипомagneмии — ниже 1,36 [Филиппова А. А., 1978]. С целью диагностики сниженного содержания магния в организме J. Caddell и соавт. (1975) предложили парентеральную нагрузочную пробу с магнием (0,12 мл/кг 50 % раствора магния сульфата) с последующим определением степени его задержки в организме. На основании результатов этой пробы у большинства недоношенных и больных доношенных новорожденных в первую неделю жизни выявляют дефицит магния, хотя клинические его признаки отмечают лишь у 50 % детей 1-й группы и у 10 % — 2-й [Caddell J. et al., 1975].

Клиническая картина гипомagneмии характеризуется гипервозбудимостью, тремором, мышечным дрожанием или мышечными подергиваниями, ригидностью мышц или гипотонией, клоническими генерализованными или локальными судорогами, сходными с тетанией при гипокальциемии. В то же время J. Caddell и соавт. (1975) подчеркивают, что у новорожденных, особенно недоношенных, проявлениями дефицита магния могут быть вялость, низкий мышечный тонус, остановки дыхания, брадикардия, отеки, необычный крик с преобладанием высокочастотных компонентов, глазные симптомы, изменение цвета кожи. На ЭКГ при гипомagneмии можно обнаружить инверсию зубца Т и снижение интервала S—T [Tsang R., Steichen J., 1977], удлинение интервала P—R и Q—T, плоский, широкий зубец Т (явления, напоминающие те, что отмечают при нарушении обмена калия); при длительной гипомagneмии могут быть желудочковые экстрасистолы, тахикардия и фибрилляция [Rude R., Singer F., 1981].

Считается, что при тетании новорожденных, не поддающейся лечению препаратами кальция, надо обязательно проводить магнезиальную терапию, так как магний повышает секрецию паратгормона и реакцию на него [Rude R., Singer F., 1981]. Введение кальция больным новорожденным, у которых гипокальциемия сочеталась с гипомagneмией, не приводит к нормализации баланса кальция до тех пор, пока не ликвидирован дефицит магния [Caddell J. et al., 1975].

Лечение новорожденных с гипомagneмией проводят внутримышечным введением 25 % раствора магния сульфата по 0,4 мл/кг: в первые сутки каждые 6 ч, а в дальнейшем — по показаниям. А. А. Филиппова (1978) рекомендует всем детям, ро-



дившимся в легкой асфиксии (при неблагоприятном течении беременности у матери), вводить на протяжении 3—8 дней ежедневно внутримышечно 0,5—0,8 мл/кг 25 % раствора магния сульфата, а при тяжелой асфиксии — в 1-й день по 0,2 мл/кг и далее с постепенным повышением дозы к 3—4-му дню до 0,8 мл/кг. Такая терапия, по данным автора, уменьшает частоту приступов вторичной асфиксии, сокращает сроки восстановления нарушенных функций, повышает выживаемость детей: в группе нелеченных летальность составила 6,2 %, а в группе детей, получавших в плановом порядке магнезиальную терапию, — 0,9 %.

По J. Caddell и соавт. (1975), введение новорожденным внутримышечно 50 % раствора магния сульфата в дозе 0,12 мл/кг приводит через  $1\frac{1}{2}$ —1 ч к повышению концентрации магния в сыворотке крови в среднем на 0,32 ммоль/л, а через 2 сут — на 0,12 ммоль/л. Авторы обращают внимание на то, что такая нагрузка магнием не оказывала влияния на экскрецию калия и креатинина, но выделение кальция и натрия у всех детей в течение 24 ч после нагрузки повышалось.

При введении упомянутых выше доз магния сульфата низкий уровень магния у всех новорожденных с дефицитом его нормализовался.

**Гипермагниемия.** Биохимическим критерием гипермагниемии считается уровень магния в сыворотке крови больше 1,15 ммоль/л (2,8 мг %). Это может быть при злоупотреблении магнезиальной терапией в лечении токсикоза беременных (см. гл. 1). Способствуют развитию гипермагниемии недоношенность, рождение в асфиксии, почечная недостаточность, интенсивный гемолиз. Считается, что плановая рациональная магнезиальная терапия, хотя и может сопровождаться высоким уровнем магния в сыворотке крови у ребенка, но не приводит к развитию клинического симптомокомплекса гипермагниемии. Препараты магния (25 % раствор) не следует вводить внутривенно. Высокие уровни магния в сыворотке крови обладают курареподобным действием, т. е. вызывают периферическую нервно-мышечную блокаду: гипотония, слабый крик, глубокое угнетение центральной нервной системы, тяжелое расстройство дыхания с его остановками, цианозом. На ЭКГ при умеренной гипермагниемии отмечают брадикардию, при выраженной гипермагниемии обнаруживают нарушения проводимости с удлинением комплекса QRS и Q—T-интервала (2,5—5,0 ммоль/л), но может развиться полная блокада и остановка сердца (7,5 ммоль/л) [Rude R., Singer F., 1981]. Гипермагниемия приводит к вымыванию кальция из костей. Повышенный уровень обоих ионов угнетает активность околотовидных желез и этим снижает уровень паратгормона в крови детей [Dopovan E. et al., 1980].

Специфического лечения при гипермагниемии не разработано. Проводится инфузионная терапия в сочетании с назначением



препаратов кальция (глюконата), которые могут снять наиболее тяжелые признаки интоксикации магнием. Избыток магния можно очень быстро удалить перитонеальным диализом или гемодиализом. При умеренной гипермагниемии можно назначить фуросемид или этакриновую кислоту, увеличивающие экскрецию магния с мочой.

## Глава 9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРБИЛИРУБИНИЕМ

Гипербилирубинемии и обусловленная ими желтуха — наиболее распространенные патологические состояния у новорожденных. В первые дни жизни у 60—65 % детей развивается физиологическая желтуха, а физиологическая гипербилирубинемия — у всех новорожденных. У доношенных новорожденных желтизна кожных покровов и склер появляется при билирубинемии 51—60 мкмоль/л (3—3,5 мг %), у недоношенных — при 85—103 мкмоль/л, а у взрослых — при билирубинемии 25—30 мкмоль/л.

Физиологическая гипербилирубинемия новорожденных является следствием совокупности следующих факторов: 1) повышенного образования билирубина (Б), в основном из-за укороченной продолжительности жизни эритроцитов; 2) пониженной функциональной способности печени к захвату и экскреции Б гепатоцитами и к образованию его глюкуронидов; 3) повышенной реабсорбции неконъюгированного Б из кишечника в связи с высокой активностью в его стенке  $\beta$ -глюкуронидазы (фермента, катализирующего отщепление от диглюкуронида Б двух молекул глюкуроновой кислоты с образованием неконъюгированного Б); 4) стерильности кишечника; 5) поступления части крови из кишечника, минуя печень, через венозный проток в нижнюю полую вену [Шабалов Н. П., 1982б].

Нормальной концентрацией неконъюгированного Б (НБ) в сыворотке пуповинной крови считают 26—34 мкмоль/л (1,5—2 мг %) с дальнейшим повышением ее на 1,7—2,6 мкмоль/(л·ч) до максимального уровня (на 3—4-й день жизни) 137 (реже 171) мкмоль/л.

Основными отличиями желтух, являющихся признаками заболеваний («патологических» желтух), от физиологической являются следующие: 1) появление желтухи в первые сутки жизни (особенно типично в первые 12 ч жизни); 2) подъем НБ в сыворотке крови более 85 мкмоль/л (5 мг %) за сутки; 3) уровень НБ в сыворотке крови более 205 мкмоль/л (12 мг %), а билирубиндиглюкуронида — более 26 мкмоль/л (1,5 мг %) в любой день жизни; 4) желтизна кожных покровов, наблюдающаяся



после 10 дней; 5) повторное увеличение интенсивности желтухи после периода ее уменьшения или исчезновения.

У новорожденных различают следующие группы желтух: 1) гемолитические: а) наследственные (эритроцитарные мембранопатии и энзимдефициты, гемоглобинопатии), б) врожденные и приобретенные неонатально (гемолитическая болезнь новорожденных, полицитемия, гематомы, лекарственные); 2) печеночные: а) наследственные (нарушения захвата, конъюгации и экскреции Б из гепатоцита), б) врожденные и приобретенные неонатально (гепатиты, токсикозы, нарушение конъюгации Б лекарствами и гормонами); 3) механические (атрезия желчных путей, синдром сгущения желчи, парезы кишечника, сдавление желчевыводящих путей); 4) смешанной этиологии (физиологическая желтуха и желтуха недоношенных, при некоторых перинатальных инфекциях — цитомегалия и др.).

### СИНТЕЗ, КИНЕТИКА И ЭЛИМИНАЦИЯ БИЛИРУБИНА

Б — продукт катаболизма гема, образующийся при разрыве в  $\alpha$ -положении тетрапиррольного (протопорфиринового) кольца, поэтому его называют Б IX- $\alpha$ . Но разрыв тетрапиррольного кольца может быть в  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -метиновых мостиках, тогда тетрапирролы после восстановления называются Б IX- $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -изомерами. У взрослых эти изомеры Б в желчи составляют 6 % желчных пигментов, а у новорожденных первых дней жизни обнаруживают до 50 % соответствующих азодипирролов [Панченко А. И., 1979; Филиппов Е. С., 1980], что позволяет думать о существовании своеобразных путей образования и элиминации Б в период адаптации к внеутробной жизни.

Образование Б IX- $\alpha$  происходит в макрофагах, выделившись из которых в плазму крови, он лишь на очень короткий период времени может быть свободным Б (СБ), не связанным с альбуминами крови. СБ обычно представлен Z-Z-изомером, практически не растворимым в воде, и при физиологических величинах рН в 100 мл плазмы может раствориться всего 0,02 мкмоль этого изомера. Его настолько мало, что существующие в настоящее время методики не позволяют определить СБ в крови [Levine R., 1979; Brodersen R., 1980]. Плохая растворимость СБ в такой полярной жидкости, как вода, объясняется тем, что между азотом пиррольных колец и остатками пропионовой кислоты возникают водородные связи, изменяющие линейную структуру Б IX- $\alpha$  в узловую («knot» — изомер по Brodersen R., 1980) или черепицеобразную («ridge-tile» — изомер по Bonnet R. et al., 1976).

Согласно R. Brodersen (1980), в плазме Б IX- $\alpha$  может вести себя как анион (за счет карбоксилатных групп диссоциированной пропионовой кислоты), а при присоединении двух атомов водорода — как кислота. Б IX- $\alpha$ -кислота не растворима в воде



из-за узловой структуры, но она легко прилипает к мембранам клеток, образуя комплексные соединения с их фосфолипидами. СБ плохо растворим и в жирах, так как имеющиеся алифатические группы (метильные, винильные) придают слишком слабую липофильность молекуле. После добавления метанола, этанола или 6М-мочевины внутримолекулярные связи СБ разрушаются; этим объясняется непрямая реакция ван ден Берга [Schmid R., 1978].

После исследований G. Odell и соавт. (1970) в работах большого числа авторов установлено, что при облучении желтушных новорожденных лампами дневного или синего света (лучше всего источниками монохроматического света 420—480 мкм) возрастает экскреция с мочой НБ [Сахаров В. Н., Фаерман А. И., 1979; Филиппов Е. С., 1980; Ериг К. и др., 1980]. Это является следствием превращения Z-Z-изомера Б IX-α в нетоксичный E-E-изомер, не образующий внутримолекулярных водородных связей, но характеризующийся полярностью и растворимостью в воде, а следовательно, и способностью выделяться с мочой. К сожалению, E-E-изомер Б IX-α не стабилен и в темноте может спонтанно превратиться опять в Z-Z-изомер Б IX-α [Brodersen R., 1980].

Б в плазме крови практически весь связан с альбуминами (лишь немного с эритроцитами). Эту его форму и называют неконъюгированным (с глюкуроновой кислотой) Б (НБ). Каждая молекула альбумина имеет два места связывания НБ. Одно из них связывает НБ прочно, а второе — рыхло. 1,0 альбумина может прочно (эквимолярно) связать 14,4 мкмоль (8,4 мг) НБ и столько же — рыхло. При уровне альбумина 30—35 г/л плазмы в 100 мл ее теоретически может быть прочно связано 43,1—50,5 мкмоль (25,2—29,4 мг) НБ и еще столько же — рыхло. Альбумина в сыворотке крови всегда больше, чем необходимо для связывания НБ. Прочно связанный с альбумином НБ не токсичен, в мозг не проникает и не может вызвать ядерную желтуху [Schmid R., 1978; Cashore W. et al., 1978; Brodersen R., 1980; Cashore W., 1980].

По R. Levine (1979), связь молекулы НБ с первым местом альбумина в 10 000—100 000 раз прочнее, чем с любым лекарственным веществом, поэтому лекарства не способны вытеснить НБ из связи с этим местом альбумина. Однако некоторые фармакологические вещества и эндогенные метаболиты (особенно свободные жирные кислоты), соединившись с альбумином, могут изменить его свойства и этим предотвратить связывание НБ с «прочным» местом или привести к его связыванию с «рыхлым» местом, из которого НБ можно легко вытеснить. R. Brodersen (1980) сообщает, что такими свойствами обладают некоторые анестетики, нестероидные противовоспалительные средства (салицилаты и др.), сульфаниламиды, рентгеноконтрастные препараты, применяемые для холецистографии (особенно опасны).

У новорожденных же, чем раньше, тем лучше [Schmid R., 1978]; о положении новорожденных детей, находящихся в состоянии комы, не сообщается. В литературе встречаются сообщения о применении фототерапии для лечения новорожденных с гипербилирубинемией [Behrman R. J., 1978].

Из

Гру

Доношенными (12)  
Доношенными (12)  
Недоношенными (17)  
Недоношенными (25)

Удаление гепатоцитов, осуществление пересадки НБ, масса — [Agias J., 1978]. В. Карлов, ретикулоциты НБ так обрабатываются в



У новорожденных Б-связывающая способность альбумина ниже, чем у детей старше 5 мес и взрослых [Cashore W. et al., 1978]; особенно низка эта способность альбумина у недоношенных детей. L. Gartner и K. Lee (1977) высказывают даже предположение, нет ли фетального альбумина? Б-связывающая способность альбумина может уменьшиться, если часть его «прочных» мест, которые должны были бы связать НБ, окажется занятой жирными кислотами, гемом, гемином, некоторыми лекарствами (см. выше) и другими лигандами. Б-связывающая способность альбуминов падает при ацидозе, гипогликемии, гипоксемии, гиперосмолярности, гипотермии [Brown K., 1976; Behrman R., 1979; Brodersen R., 1980, и др.] (табл. 19).

Таблица 19

Изменение связывания билирубина с альбуминами плазмы крови у новорожденных с осложнениями  
[Cashore W., 1980]

Группа детей	Билирубин в сыворотке крови, мкмоль/л	Альбумины сыворотки крови, г/л	Способность к связыванию билирубина, мкмоль/л	Отношение билирубина к альбумину	Сродство к связыванию
Доношенные здоровые (12)	270	43	546	0,89	$28 \cdot 10^{-7}$ М
Доношенные с перинатальными осложнениями (12)	157	33	363	0,77	$16 \cdot 10^{-7}$ М
Недоношенные здоровые (17)	198	37	400	0,8	$19 \cdot 10^{-7}$ М
Недоношенные с перинатальными осложнениями (25)	159	32	251	0,55	$4,7 \cdot 10^{-7}$ М

Удаление НБ из крови происходит путем утилизации его гепатоцитами. Захват и перенос НБ через мембрану гепатоцита осуществляется с помощью какого-то, пока не идентифицированного, переносчика [Schmid R., 1978, и др.]. В цитоплазме гепатоцита НБ соединяется с лигандином (белок Y, молекулярная масса — 40 000) и белком Z (молекулярная масса — 10 000) [Arias J., 1972; Goresky C., 1975, и др.]. Это уменьшает его токсичность и, вероятно, попадание в эндоплазматический ретикулум [Kaplowitz B. et al., 1973; Berk P., Javitt N., 1978], B. Kaplowitz и соавт. (1973) идентифицировали лигандин как глутатион-S-трансферазу. В мембранах эндоплазматического ретикулума происходит эстерификация одной пропионовой кислоты НБ за счет присоединения молекулы глюкуроновой кислоты; так образуется моноглюкуронид билирубина (МГБ). Он выделяется в желчь через каникулярную мембрану гепатоцита, где и



происходит его дальнейшее глюкуронирование до диглюкуронида билирубина (ДГБ). Глюкуронирование приводит к конформационным изменениям молекулы Б, в результате утрачивается способность образовывать в ней внутримолекулярные водородные связи, и молекула становится хорошо растворимой в воде. Известно, что образование МГБ и ДГБ происходит под влиянием разных ферментов, поэтому при синдроме Криглера — Наджара (как I, так и II типа) МГБ в желчи находят, а ДГБ — нет [Schmid R., 1978]. Определенную роль в выделении Б в желчь из гепатоцита играет концентрация в ней желчных кислот, которые (создавая «мицеллярную раковину» в желчных канальцах, порождают градиент концентрации) увеличивают поступление в нее желчных пигментов [Bissell D., 1975; Goresky S., 1975]. Приблизительно  $\frac{1}{3}$  НБ, проникшего в гепатоцит, вновь возвращается в кровь [Berk P., Javitt N., 1978]. При дефиците или угнетении глюкуронирующих механизмов возврат НБ в кровь из гепатоцита увеличивается [Berk P., Javitt N., 1978]. Концентрация Б в желчи новорожденных гораздо ниже (у детей без физиологической желтухи в 10 раз), чем у взрослых [Тюрина Н. С. и др., 1974; Панченко А. И., 1979, и др.]. В желчи новорожденных доминируют моноконъюгаты Б, т. е. МГБ, а НБ составляет 2—6 % всех желчных пигментов [Панченко А. И., 1979].

Выделившийся в кишечник ДГБ под влиянием кишечной флоры обычно восстанавливается до бесцветного уробилиногена и в дальнейшем — до пигментированного стеркобилиногена — стеркобилина, но в первые дни жизни из-за стерильности кишечника этот процесс отсутствует, и в стуле новорожденных нет ни уробилина, ни стеркобилина.

Возникновение билирубиновой энцефалопатии, или, по старой терминологии — ядерной желтухи (kernicterus), обусловлено свойством Б проникать в мозг и повреждать его клетки. На секции (без специального подбора) ее диагностируют у 2,5 % доношенных новорожденных и у 8 % недоношенных [Kim M. et al., 1980]. Возникновение ядерной желтухи в общем зависит от уровня НБ в сыворотке крови: так, при содержании в ней 428—496 мкмоль/л (25—29 мг %) НБ ядерная желтуха развивается у 30 % доношенных новорожденных, а при 513—648 мкмоль/л (30—40 мг %) — уже у 70 % [Behrman R., 1979]. Вместе с тем билирубиновая энцефалопатия может возникнуть и при гораздо меньших величинах НБ в крови, особенно у недоношенных детей. У них она может развиваться при гипербилирубинемии около 137—171 мкмоль/л (8—10 мг %) [Таболин В. А., Маракина С. П., 1977, и др.]. М. Kim и соавт. (1980) и S. Turkel и соавт. (1980) практически одновременно сообщили, что у сопоставимых групп умерших в неонатальном периоде детей ядерная желтуха диагностирована при уровне НБ в плазме крови 142—197 мкмоль/л (8,3—11,5 мг %) и не обнаружена при практически таком же его уровне 118—197 мкмоль/л (6,9—12 мг %). У этих групп детей не

обнаруже  
на. Таким  
деляется  
факторов

Недоноше  
Гемолиз  
Асфиксия  
Ацидоз  
Подъем  
жирных киш  
Гиперосмо  
Холодовой  
Гипоальбу  
Гипоглике  
Инфекция  
Лекарства  
Мужской

Попада  
вают с не  
сутствием  
цей состав  
сти больш  
которым  
kes J., 197  
таве ганг  
al., 1967],  
Б и делае  
у взрослых  
возникает  
(40—45 м  
меньшем.  
Патоген  
до конца  
W. Кагр  
ствие СБ  
вследствие  
кодегидро



обнаружены различия и в Б-связывающей способности альбумина. Таким образом, риск возникновения ядерной желтухи определяется не только уровнем НБ в сыворотке крови, но и рядом факторов, увеличивающих этот риск (табл. 20).

Таблица 20

Факторы, повышающие риск развития ядерной желтухи  
[Brown A. K., 1976]

Факторы	Механизм действия		
	Снижение альбумин-связывающей способности	Конкуренция за места связывания на альбумине	Повышение чувствительности клеток головного мозга к действию билирубина
Недоношенность	+	—	?
Гемолиз	—	+	?
Асфиксия	+	—	+
Ацидоз	+	—	?
Подъем неэстерифицированных жирных кислот в крови (НЭЖК)	—	+	—
Гиперосмолярность	+	—	?
Холодовой стресс	—	+	—
Гипоальбуминемия	+	—	+
Гипогликемия	—	+	+
Инфекция	+	—	?
Лекарства	—	+	—
Мужской пол	—	—	?

Попадание НБ в мозг именно новорожденных детей связывают с незрелостью у них гематоэнцефалического барьера, отсутствием в мозге лигандин [Fleischner G. et al., 1972], разницей состава липидов мозга и других его компонентов, в частности большим содержанием ганглиозидов и сфингомиелина, к которым НБ-кислота имеет большое сродство [Weil M., Menkes J., 1975; Nagaoka S., Gowger M., 1978, и др.] разницей в составе ганглиозидов мозга новорожденных и взрослых [Suzuki K. et al., 1967], отсутствием Б-оксидазной системы, которая окисляет Б и делает его нетоксичным [Brodersen R., 1980]. В результате у взрослых с синдромом Криглера — Наджара ядерная желтуха возникает при уровне НБ в сыворотке крови 684—770 мкмоль/л (40—45 мг %), а у новорожденных — при его уровне, в 2 раза меньшем.

Патогенез гибели клеток мозга под влиянием Б до сих пор до конца не ясен. На основании анализа данных литературы W. Karp (1979) пришел к выводу: первичное токсическое действие СБ на мозг сводится к нарушению обмена углеводов вследствие торможения НАД-зависимых дегидрогеназ (изоцитрикодегидрогеназы, малатдегидрогеназы и др.), а также к угнете-



нию алкогольдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, НАДН-зависимых дегидрогеназ, а ингибирование окислительного фосфорилирования и дыхания наступает позже.

Из сказанного ясно, что профилактика билирубиновых энцефалопатий должна быть комплексной и включать мероприятия, направленные на предупреждение недоношенности, раннюю диагностику и своевременное лечение внутриутробной, натальной и постнатальной гипоксии, гемолиза, а также своевременную коррекцию патологических ацидоза и гипогликемии, гипоальбуминемии, гипотермии, анемии. При лечении детей с гипербилирубинемиями недопустимо создавать гиперосмолярность плазмы, назначать лекарственные препараты, конкурирующие с НБ за места связывания на альбумине (см. выше), подвергающиеся глюкуронированию в печени (стероидные гормоны, викасол, левомицетин, анальгин, салицилаты, диазепам и пр.) или тормозящие этот процесс (новобиоцин), а также лекарства, повышающие интенсивность гемолиза (викасол, сульфаниламиды). Повышается интенсивность гемолиза при гипероксии (т. е. при длительной вентиляции легких 50—100 % кислородом, гипербарической оксигенции).

Лечение детей с желтухой зависит от причины, вызвавшей ее, но в данном разделе мы обсуждаем тактику лечения лишь в связи с гипербилирубинемией. Подавляющее большинство желтух новорожденных обусловлено подъемом уровня НБ сыворотки крови. Гораздо реже у новорожденных встречаются желтухи, вызванные ДГБ.

При желтухах с высоким уровнем НБ в сыворотке крови используют: заменное переливание крови (ЗПК), гемосорбцию, консервативную терапию. ЗПК и гемосорбцию применяют в тех случаях, когда у ребенка имеется четкий риск развития билирубиновой энцефалопатии. ЗПК может сопровождаться следующими осложнениями: бактериемией и вирусемией, сердечной недостаточностью, электролитными расстройствами (гиперкалиемией, гипокальциемией), ацидозом, гипогликемией, эмболическим феноменом (воздушные эмболы, тромбы), гипотермией, некротическим энтероколитом, временным снижением уровня тиреоидных гормонов в плазме крови [Тур А. Ф., 1967; Таболин В. А., 1967; Добронравов А. В., 1979; Персианинов Л. С. и др. 1981; Chiswick M., 1978; Strbak V. et al., 1982, и др.]. Учитывая обилие осложнений, возникающих при ЗПК, проводятся активные поиски других путей лечения новорожденных с гипербилирубинемиями. В Ленинградском педиатрическом медицинском институте разработан метод извлечения НБ из крови гемосорбцией на активированных углях, покрытых кофеина бензоатом [Серков В. Ф., и др., 1982]. Согласно данным авторов, выведение билирубина из организма ребенка при гемосорбции такое же, как и при операции заменного переливания крови.



Консервативную терапию при гипербилирубинемиях можно использовать самостоятельно, при уровне НБ, не достигающем «критических цифр». Она обязательна и после ЗПК, и после гемосорбции.

### КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРБИЛИРУБИНИЕМ

Консервативная терапия применяется для снижения интенсивности гемолиза, ускорения метаболизма и выведения билирубина из организма, снижения токсичности НБ.

**Снижение интенсивности гемолиза.** Основное значение в этом отношении имеет витамин Е (см. стр. 169). Кроме того, производят вливание глюкозы. Она является субстратом, из которого в эритроцитах образуется АТФ — макроэрг, поставляющий энергию для многих биохимических и транспортных процессов в эритроцитах. Недостаточное образование АТФ ведет эритроцит к гибели и к последующему гемолизу. При гемолитической болезни новорожденных (ГБН) под влиянием антиэритроцитарных антител повреждаются мембраны эритроцитов, и их ферменты выходят в плазму крови [Добронравов А. В., 1979]. In vitro инкубация эритроцитов больных ГБН в изотонических растворах глюкозы с добавлением АТФ способствует уменьшению повреждающего действия антител на них [Добронравов А. В., 1979].

Некоторые авторы используют внутривенное вливание АТФ с целью увеличить его содержание в эритроцитах. Однако нуклеотиды вообще, и АТФ в частности, через клеточные мембраны не проникают, так как происходит отщепление фосфатной части молекулы.

Вливание растворов магния сульфата может существенно продлить жизнь эритроцитов, особенно у детей с гипوماгнемией (см. стр. 137).

**Ускорение метаболизма и экскреции билирубина из организма.** Фенобарбитал относится к числу веществ, способных активировать монооксигеназную и глюкуронидазную системы печени. Этим он ускоряет в ней процессы метаболизма различных экзогенных и эндогенных веществ, в том числе и Б. Под его влиянием активируется синтез ферментных белков в эндоплазматическом ретикулуме, повышается содержание цитохрома Р-450. Печень в большей степени захватывает вещества, в том числе и Б, из крови и экскретирует их с желчью как в виде глюкуронидов, так и неизмененном виде.

Первые сведения о клиническом применении фенобарбитала по поводу гипербилирубинемии появились в 1966 г., когда S. Yaffe и соавт. успешно применили его для лечения ребенка в возрасте 39½ нед с врожденной негемолитической желтухой. Вслед за ними и другие авторы убедительно показали, что фенобарби-



тал, назначенный либо ребенку после рождения, либо его матери за несколько дней (не меньше 10) до родов, способен снизить уровень билирубина в крови при гипербилирубинемиях разного происхождения.

Фенобарбитал, введенный беременной женщине, попадает к ее плоду через плаценту, а после рождения — к ребенку с молоком. Через плаценту фенобарбитал проходит сравнительно хорошо, и через несколько дней постоянного приема устанавливается равновесие между его содержанием в крови матери и в крови плода. Поэтому у новорожденного обнаруживают такую же концентрацию данного вещества в крови, как и у матери [Boreus L. et al., 1975]. Естественно, длительность приема препарата, индивидуальные особенности метаболических процессов в организме женщин могут привести к возникновению (в ее крови и крови плода) разных уровней фенобарбитала, несмотря на прием равных его доз, но концентрация в крови матери и новорожденного обычно одинакова. После приема беременной женщиной в течение 10—12 последних дней перед родами фенобарбитала в дозе 150 мг/сут в крови новорожденного можно обнаружить данное вещество в концентрации от 6 до 12 мг/л [Boreus L. et al., 1975].

При назначении фенобарбитала самому ребенку следует учесть, что из желудочно-кишечного тракта новорожденного фенобарбитал всасывается медленнее, чем у детей старше 1½ лет [Neimann G., 1980]. В результате у новорожденного (после приема через рот) возникает меньшая концентрация фенобарбитала в крови, чем после внутримышечного введения равной дозы. У старших детей в крови отмечают одинаковые уровни фенобарбитала после введения как через рот, так и внутримышечно [Boreus L. et al., 1975].

L. Boreus и соавт. (1975) проанализировали фармакокинетику фенобарбитала у новорожденных при назначении его разными путями. Они отметили, что при ежедневном введении его поддерживающих доз (5 мг/(кг·сут)) через рот (после первой насыщающей внутримышечной инъекции 5 мг/кг) с 1-го по 7-й или со 2-го по 7-й день происходит кумуляция препарата и возникновение его концентрации в крови до 30 мг/л и даже выше. Эта концентрация равна или больше противосудорожной, т. е. угнетающей ЦНС. L. Boreus и соавт. (1975) предпочитают вводить фенобарбитал всего 1 раз внутримышечно в дозе 5 мг/кг. При этом в плазме возникает концентрация, которая в цифровом выражении в 1,3 раза больше, чем при введении такой же дозы лекарства per os. Через час после внутримышечного введения 5 мг/кг фенобарбитала в крови детей возникает концентрация от 5 до 25 (в среднем 15) мг/л. В течение суток она остается на постоянном уровне, а затем постепенно снижается, оставаясь на протяжении недели в пределах терапевтических величин.

Фено-  
табализ-  
В печен-  
жении,  
новой к  
полужив-  
197 ч,  
81 ч [В  
расте 1-  
виде, в  
ответств-  
ва) [Ау-  
пара-ок-  
чой чер-  
нация и  
новорож-  
В ро-  
его мат-  
дозе не  
в плазм-  
куронид-  
проведе-

Влияние

Ди-

Неспеци-  
гипербили-  
АВО не-  
мость  
Дефект  
Другие  
и недоста-  
мации

Общее

При

Реко-  
фототер-  
битал



Фенобарбитал элиминирует из организма ребенка путем метаболизма в печени и экскреции с мочой в неизмененном виде. В печени фенобарбитал может гидроксилироваться в пара-положении, а затем окисленный метаболит конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Процесс этот происходит медленно, и период полужизни фенобарбитала в крови новорожденного в среднем 197 ч, в то время как у взрослых и старших детей — примерно 81 ч [Boreus L. et al., 1975]. С мочой новорожденного (в возрасте 1—3 дня) фенобарбитал может выводиться в неизмененном виде, в виде пара-оксипроизводного и в виде глюкуронида (соответственно 49, 28 и 23 % от общего экскретируемого количества) [Aymard P. et al., 1980]. У большинства новорожденных пара-оксиметаболиты фенобарбитала начинают выводиться с мочой через 3—7 дней после начала терапии. Медленная элиминация и является причиной кумуляции фенобарбитала в крови новорожденных при повторном введении препарата.

В результате введения фенобарбитала либо ребенку, либо его матери (по крайней мере за 7 дней до родов в ежедневной дозе не менее 100 мг) происходит снижение уровня билирубина в плазме крови, увеличение его выведения с желчью в виде глюкуронидов и с мочой. Снижается число случаев с необходимостью проведения заменного переливания крови (табл. 21).

Таблица 21

Влияние пренатального введения фенобарбитала на выраженность желтухи и необходимость выполнения ЗПК у детей

[Valaes T. et al., 1980]

Диагноз	Контроль			Фенобарбитал		
	Число наблюдений	Выраженная желтуха	ЗПК	Число наблюдений	Выраженная желтуха	ЗПК
Неспецифическая гипербилирубинемия	1181	66 (5,5%)	9 (0,76%)	820	5 (0,6%)	0
ABO несовместимость	204	21 (10,2%)	12 (5,8%)	168	6 (3,5%)	1 (0,59%)
Дефект Г-6-ФДГ	78	11 (14,2%)	0	61	2 (3,2%)	1 (1,6%)
Другие диагнозы и недостаток информации	90	4 (4,4%)	1 (1,1%)	261	2 (0,7%)	1 (0,3%)
Общее	1553	102 (6,6%)	22 (1,4%)	1310	15 (1,1%)	3 (0,23%)

Примечание. Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа.

Рекомендуют сочетанное использование фенобарбитала и фототерапии при гипербилирубинемии. Назначают фенобарбитал ребенку по 5—8 мг через каждые 8 ч, а фототерапию —



в течение 6 ч через каждые 2 ч круглосуточно, с 1-го по 8-й день жизни [Sircar P. et al., 1979]. При таком лечении эффект получается значительно лучше, чем при раздельном назначении этих способов лечения.

Назначение фенobarбитала может привести к нежелательным эффектам. В период его применения у ребенка возникает угнетение ЦНС, если концентрация в плазме повысится до 30 и более мг/л. Это проявляется в вялости, нарушении дыхания, сосания. Могут быть геморрагии, иногда тяжелые, а у новорожденных от женщин, получавших фенobarбитал перед родами, могут возникнуть явления лишения.

Активация метаболических процессов в печени, возникающая при назначении фенobarбитала, приводит к ускорению метаболизма не только билирубина, но и других эндогенных веществ, в том числе витамина D, фолиевой кислоты, тироксина, стероидных гормонов и пр. Известно, что длительный прием фенobarбитала способствует развитию рахита или рахитоподобной патологии [Могоряну П. Д., Пшенко Л. Г., 1980]. Для профилактики такого осложнения рекомендуется детям (и взрослым), длительно получающим фенobarбитал, назначать дополнительные количества витамина D. Учитывая недостаточность витамина D и нарушение его использования у недоношенных детей следует подчеркнуть особую необходимость дополнительного введения этого витамина детям, получавшим фенobarбитал при лечении гипербилирубинемии, в том числе и детям, получившим его из организма матери.

Видимо, следует подумать о дополнительном назначении вместе с фенobarбиталом и фолиевой кислоты, учитывая ее недостаточность в организме новорожденных, особенно недоношенных детей, ускоренную ее инактивацию в печени после введения фенobarбитала и склонность недоношенных к развитию анемий.

Отдаленные результаты применения фенobarбитала в неонатальном или пренатальном периодах пока известны недостаточно. T. Valaes и соавт. (1980) наблюдали в течение 62—82 мес 415 детей, из которых 233 подверглись пренатальному воздействию фенobarбиталом, а 182 ребенка были контрольной группой. Они не обнаружили существенных различий ни в заболеваемости, ни в смертности между детьми этих групп. Вместе с тем R. Behrman (1979) указывает, что вследствие приема матерью фенobarбитала у ребенка может быть «фенobarбиталовое расстройство»: в конце первой и начале второй недели жизни появляются гипервозбудимость, бессонница, раздраженный крик, разбросанные движения, икота. В дальнейшем до 2—3 мес держатся срыгивания, рвота, прожорливость, расстройство сна, потливость, периодическая гипервозбудимость. Автор отмечает, что назначение фенobarбитала для снятия этой симптоматики не эффективно.

Следует  
тальные ис  
развитие р  
казали, что  
по 19-й де  
нарушает  
натальном  
зревание, Р  
стерильнос  
концентра  
ции лютеи  
ранее отме  
полового с  
чение поло  
ном возраст  
и последую  
дей [Ehrha  
вых мальчи  
зирующего  
gel D. et a  
стероидных  
может нару  
лового созр  
Корди  
де целой м  
каротидных  
вацию цент  
тельного и  
мин быстро  
ту. В неизм  
денной доз  
неодинаков  
следований,  
этого веще  
ных детей.  
через рот в  
у новорожд  
et al., 1971]  
из желудоч  
элиминиров  
В экспе  
что кордиал  
нобарбитал  
участвующи  
ществ. Выз  
на (диэтил  
формации  
неясно.



Следует также обратить внимание педиатров на экспериментальные исследования, выявляющие влияние фенобарбитала на развитие репродуктивного тракта. С. Gupta и соавт. (1980) показали, что пренатальное воздействие фенобарбиталом (с 12-го по 19-й день беременности при всей ее длительности 21 день) нарушает развитие репродуктивного тракта у самок крыс в постнатальном периоде. У них медленнее происходит половое созревание, расстраивается эстральный цикл, чаще выявляется стерильность. У них же обнаружено существенное повышение концентрации эстрогенов и прогестерона и снижение концентрации лютеинизирующего гормона в плазме. Подобные явления ранее отмечали при назначении самкам андрогенов в период полового созревания. Клинические исследования показали значение половых гормонов в пренатальном и раннем постнатальном возрасте для нормального развития репродуктивного тракта и последующего психосексуального поведения у взрослых людей [Ehrhardt A. et al., 1979]. После рождения в крови здоровых мальчиков обнаруживают высокие концентрации лютеинизирующего гормона и тестостерона [Ханкевич Н. С., 1978; Gendrel D. et al., 1980]. Введением же фенобарбитала уровень стероидных гормонов (андрогенов и эстрогенов) снижается. Это может нарушить последующее развитие организма в период полового созревания, вплоть до развития стерильности.

Кордиамин (никетамид) — это диэтилникотинамид. В виде целой молекулы он способен возбуждать хеморецепторы каротидных клубочков и некоторые отделы ЦНС, вызывая активацию центров продолговатого мозга, преимущественно дыхательного и немного сосудодвигательного. В организме кордиамин быстро превращается в никотинамид и никотиновую кислоту. В неизменном виде с мочой выводится всего 3—4 % введенной дозы (у взрослых). Скорость этого процесса, вероятно, неодинакова в разные возрастные периоды, но клинических исследований, посвященных фармакокинетике и биотрансформации этого вещества, нет. Неизвестна и его кинетика у новорожденных детей. Однако обнаружено, что при введении кордиамин через рот в суточной дозе 60 мг/кг, разделенной на 8 приемов, у новорожденных возникает состояние беспокойства [Kintzel H. et al., 1971]. Из этого следует, что препарат у них всасывается из желудочно-кишечного тракта и за 3 ч не успевает полностью элиминировать.

В эксперименте на животных (кроликах) было обнаружено, что кордиамин относится к веществам, способным (подобно фенобарбиталу) индуцировать в печени активность ферментов, участвующих в биотрансформации различных химических веществ. Вызывает ли этот эффект целая молекула кордиамин (диэтилникотинамида) или освобождающиеся при его трансформации никотинамид и никотиновая кислота — пока неясно.



В педиатрической практике кордиамин применили с целью ускорить процесс глюкуронизации билирубина. Результаты применения одного кордиамина неубедительны. Одни авторы отмечают некоторый эффект, другие — нет [Sereni F. et al., 1967; Kintzel H., Hinkel G., 1969].

I. Erfel и W. Newton (1969) сопоставили эффективность кордиамина и фенобарбитала у 2 сестер в возрасте 4 и 10 лет с клиническими признаками врожденной гипербилирубинемии (синдром Криглера — Наджара I типа) и отметили, что фенобарбитал в дозе 4 мг/(кг·день) через рот значительно эффективнее снижал уровень билирубина в плазме и ликвидировал желтуху, чем кордиамин (60 мг/(кг·день) через рот), в период приема которого снова повышался уровень билирубина в крови и появлялась желтуха.

Поскольку кордиамин при введении через рот вызывает у новорожденных повышение возбудимости ЦНС, Н. Kintzel и соавт. (1971) решили использовать этот эффект для профилактики и устранения угнетающего влияния фенобарбитала на дыхание новорожденных детей. При этом они обнаружили, что кордиамин не только снижает угнетающее действие фенобарбитала на дыхание, но и усиливает его влияние на уровень билирубина в плазме крови. Наилучший результат был получен при совместном введении фенобарбитала (в суточной дозе 10 мг/кг в виде 2 % раствора лепинала натрия через рот в 2 приема) и кордиамина (в суточной дозе 100 мг/кг, разделенной на 8 приемов, через рот). При этом фенобарбитал предотвратил возбуждение, вызываемое кордиамином, а он, в свою очередь, устранял угнетение дыхания, вызываемое фенобарбиталом. Допускают, что кордиамин может ускорить и инактивацию фенобарбитала в печени.

d-Пеницилламин (купренил) также начали применять для борьбы с гипербилирубинемией. L. Lakatos и соавт. (1976) описали способ и результаты применения d-пеницилламина у 308 новорожденных с гипербилирубинемиями разного происхождения. Они вводили его в течение 1—3 дней либо внутривенно, либо через рот, либо сочетанием обоих путей в суточной дозе 300—400 мг/кг, разделенной на 4 приема. Через 12—24 ч после внутривенного введения препарата уровень Б в сыворотке крови снизился до уровня ниже критического. В группе детей (132 ребенка) с тяжелой формой ГБН у 14 больных (10,6 %) пришлось провести ЗПК. При фототерапии аналогичной группы (125 детей) ЗПК потребовалось в 34,4 % случаев, а при лечении внутривенным вливанием 10 % раствора глюкозы — в 51,9 %. Авторы пришли к заключению, что d-пеницилламин способен эффективно снижать уровень билирубина в плазме крови детей. Они рекомендуют начинать его введение как можно скорее, не дожидаясь повышения уровня билирубина до критических цифр. При тяжелой гемолитической болезни новорожденных и у неко-



целью  
ы при-  
ы от-  
1967;  
ть кор-  
0 лет  
немии  
фено-  
эффек-  
ровал  
период  
крови  
т у но-  
соавт.  
тики и  
хание  
ордиа-  
ала на  
убина  
и сов-  
г/кг в  
ма) и  
прие-  
збуж-  
ранял  
скают,  
итала  
менять  
(1976)  
ина у  
проис-  
ивен-  
й дозе  
после  
крови  
32 ре-  
цлось  
25 де-  
внут-  
Авто-  
ффе-  
и. Они  
не до-  
цифр.  
неко-

торых недоношенных детей d-пеницилламин все же не эффективен.

d-Пеницилламин может вызвать нежелательные эффекты: при назначении через рот — раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта, приводя к анорексии, рвоте, жидкому стулу; при внутривенном введении — к кратковременной эритеме. Все осложнения исчезают после прекращения введения препарата. Тяжелых осложнений, наблюдаемых при длительном (месяцами) назначении d-пеницилламина у больных с ревматоидным артритом (тромбоцитопения, агранулоцитоз, нефротический синдром), не отмечено.

Несмотря на достаточный срок, прошедший с начала использования d-пеницилламина в педиатрической практике, до сих пор не изучены ни фармакокинетика препарата у новорожденных, ни механизм снижения уровня билирубина в крови. Допускают, что он устраняет торможение микросомальных ферментных систем в печени новорожденных (но не стимулирует ее, как фенobarбитал).

**Зиксорин** (синклит, флумецинол). В Венгерской Народной Республике фирма „Гедеон Рихтер“ выпускает препарат зиксорин. Форма выпуска — капсулы, содержащие 100 мг трифторметил- $\alpha$ -этилбензгидрола в качестве действующего начала.

Зиксорин стимулирует синтез цитохрома Р-450 в печени. В результате ускоряется метаболизм многих лекарственных и эндогенных веществ, включая билирубин. Препарат отличается от фенobarбитала значительно меньшим угнетением ЦНС.

Его применяют для профилактики гипербилирубинемий у новорожденных, вводя беременным за 24 ч до родов по 100 мг через рот. С лечебной целью фирма рекомендует назначать его детям с массой тела при рождении 1500 г и выше и показателем Апгар 7 и выше. Начинают вводить препарат со 2-го дня жизни; длительность лечения — 2—5 дней. Начальная суточная доза — 5 мг/кг, но ее можно повысить до 20 мг/кг. Осложнений от применения препарата пока не обнаружено.

**Назначение веществ, адсорбирующих билирубин в кишечнике и ускоряющих его экскрецию с фекалиями.** Учитывая высокую активность в стенке кишечника  $\beta$ -глюкуронидазы, освобождающей НБ из глюкуронидов, и возможность всасывания из него НБ, содержащегося в меконии, частичное попадание НБ (у детей первых дней жизни) через функционирующий еще венозный проток в нижнюю полую вену, минуя портальную вену, существует возможность нарушить этот процесс. Это можно сделать путем связывания Б и ускорения его выведения с фекалиями.

**Холестирамин** (см. стр. 257) связывает НБ, активированный уголь и агар-агар (высушенный препарат морских водорослей) сорбируют его на своей поверхности; агар-агар к тому же, набухая в просвете кишечника, увеличивает его



объем и вызывает этим рефлекторное ускорение перистальтики кишечника и выведение мекония.

Магния сульфат и аллохол, являясь желчегонными, а магния сульфат — и слабительным, также способствуют и поступлению НБ в кишечник, и выведению его с фекалиями.

Все эти средства являются подсобными и применяются в дополнение к основному лечению: холестирамин мы назначаем по 0,5 4 раза в день на протяжении 5—7 дней; агар-агар применяем по 0,1—0,2 3 раза в день 3—5 дней; магния сульфат в виде 12,5 % раствора внутрь по 1 чайной ложке 3 раза в день; аллохол по 1/2 измельченного драже также 3 раза в день.

Н. Gartner и К.-S. Lee (1977) отмечают, что активированный уголь и агар-агар эффективно снижают уровень НБ лишь при назначении в первые 12 ч жизни. Из названных препаратов наиболее эффективен холестирамин, но он вызывает ряд нежелательных эффектов, которые могут возникнуть при длительном назначении препарата. Холестирамин связывает желчные кислоты, поэтому может уменьшить отделение желчи и вызвать холестаз. Снижая содержание этих кислот и холестерина в кишечнике, холестирамин нарушает этим всасывание жирорастворимых веществ, прежде всего витаминов, особенно  $\alpha$ -токоферола (Е), ретинола (А), филлохинона (К).

**Средства и мероприятия, уменьшающие токсичность НБ и способствующие его элиминации из организма. Фототерапия.** Как уже сказано (см. стр. 142), облучение новорожденных лампами «синего и голубого света», специальными монохроматическими (450 нм) источниками, флюоресцентными лампами приводит к превращению Б-IX- $\alpha$  Z-Z-изомера в нестабильный Б-IX- $\alpha$  Е-Е-изомер, который хорошо растворим в воде и выводится с желчью и фекалиями без конъюгации с глюкуроновой кислотой. К сожалению, в темноте этот изомер может спонтанно превратиться обратно в токсичный и не растворимый в воде Z-Z-изомер.

Мы применяем лампы дневного света с высоты 1 м, создавая освещенность 1000—1500 лк, в течение 12—16 ч в сутки (сеансы по 3 ч с интервалами по 2 ч) [Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1979]. Анализ показал, что такой метод самостоятельного значения не имеет, но в сочетании с инфузионной терапией оказывает четкий терапевтический эффект [Лешкевич И. А. и др., 1979]. Другие авторы облучают детей не менее 16—20 ч в сутки с общей длительностью сеансов до 200 ч. Раннее (в первые часы жизни, еще до появления желтухи) применение фототерапии длительностью в 36—48 ч за 2—2,5 сут, по данным разных авторов, вызывает отчетливый гипобилирубинемический эффект как у доношенных, так и у недоношенных детей. При этом резко уменьшается необходимость ЗПК.

Фототерапия сопровождается рядом нежелательных эффектов. Она приводит к снижению в плазме крови детей уровня

альбуминов [chi G. et al.,  
снизиться с 4  
дольше фотот  
цессе фототе  
0,5 мг/кг (вн  
развитие гип  
и других его  
менение вита  
снижение его  
va Z., 1979].  
Осложнен  
и дегидратац  
надо увеличи  
ностью в ней)  
изредка возн  
бронзового р  
леза и сниж  
дечной недо  
ние глаз (по  
Фототерап  
статочности,  
ДГБ превыш  
Противопока  
эритроцитарн  
ляется розова  
Инфузион  
рожденных с  
первые сутки  
но, доводя к  
в сутки. Это  
рубежные ав  
точная потре  
1969]. Однов  
ток, из указа  
сасываемого  
объем.  
Состав ин  
вор глюкозы,  
раствора кал  
и хлора, а с  
ния — 3—5 к  
От влива  
рубинемиями  
Вливание  
лей предпри  
шение в пла  
чит связыва



альбуминов [Ebbesen F., Jacobsen J., 1980], рибофлавина [Cocchi G. et al., 1980], витамина Е. Уровень рибофлавина может снизиться с  $4,8 \pm 2,2$  до  $3,2 \pm 2,2$  мкг/дл и тем выраженнее, чем дольше фототерапия. Для профилактики этого явления в процессе фототерапии назначают витамин В<sub>2</sub> в суточной дозе 0,5 мг/кг (внутримышечно или через рот). Это предотвращает развитие гиповитаминоза, нарушений тканевого дыхания, анемий и других его проявлений. Необходимо и профилактическое применение витамина Е, особенно недоношенным детям, у которых снижение его уровня сохраняется дольше 3 нед [Solc J., Sanegova Z., 1979]. О витамине Е см. стр. 165.

Осложнениями фототерапии могут быть также: перегревание и дегидратация (поэтому введение жидкости любыми путями надо увеличивать на 25 % по сравнению с суточной потребностью в ней); жидкий стул зеленого цвета; эритематозная сыпь; изредка возникает своеобразная пигментация кожи — «синдром бронзового ребенка»; анемия из-за нарушения всасывания железа и снижения уровня витаминов Е. и В<sub>2</sub>; у ребенка с сердечной недостаточностью может развиваться шок; повреждение глаз (поэтому ребенку надевают солнцезащитные очки).

Фототерапия противопоказана при тяжелой сердечной недостаточности, смешанных гипербилирубинемиях, когда уровень ДГБ превышает 34,2 мкмоль/л (при любом содержании НБ). Противопоказанием к фототерапии является также врожденная эритроцитарная порфирурия, основным симптомом которой является розовая моча.

*Инфузионная терапия.* При гемолитической болезни новорожденных с учетом проводимой фототерапии мы вливаем в первые сутки 50 мл/кг, а далее добавляем по 20 мл/кг ежедневно, доводя к 5-му дню жизни количество жидкости до 150 мл/кг в сутки. Это несколько меньшая нагрузка, чем рекомендуют зарубежные авторы [Бибсон С и др., 1979], но больше, чем суточная потребность в воде здоровых детей [Цыбульский Э. К., 1969]. Одновременно назначаем мочегонные. Начиная с 4-х суток, из указанного объема жидкости вычитаем количество высасываемого молока и внутривенно вливаем получившийся объем.

Состав инфузионного раствора: основой является 5 % раствор глюкозы, к каждому 100 мл которого добавляем 3 мл 10 % раствора кальция глюконата, со 2-х суток — по 1 ммоль натрия и хлора, а с 3-х суток — и по 1 ммоль калия. Скорость вливания — 3—5 капель в минуту.

От вливания гемодеза, реополиглюкина детям с гипербилирубинемиями мы отказались.

Вливание 5 % донорского альбумина или плазмозаменителей предпринимали, исходя из представления о том, что повышение в плазме крови соответствующих макромолекул увеличивает связывание НБ и воспрепятствует его попаданию в ткани.



Но еще в 60-х годах пришли к заключению о неэффективности такого метода лечения, так как альбумин или коллоидные вещества, содержащиеся в гемодезе или реополиглюкине, вместе с Б проникают в интерстициальную жидкость тканей (что может увеличить интенсивность желтухи), а затем возвращаются в кровь [Dieckhoff J. et al., 1962; Kleint W., 1963]. R. Behrman (1979) подчеркивает, что вливание альбумина перед ЗПК опасно, может увеличить риск развития билирубиновой энцефалопатии, так как способствует мобилизации НБ из мест его депонирования (жировая клетчатка) в кровь, приводя к последующему повышению в ней уровня НБ. Кроме того, вливание альбумина, особенно 10 % раствора, способствует развитию гиперволемии, что особенно опасно при тяжелых формах ГБН, когда венозное давление и без того повышено (выше 10 см вод. ст.). Наконец, R. Brodersen (1980) отмечает, что препараты альбумина стабилизированы консервантом, который занимает на альбумине места для прочного связывания НБ, поэтому зарубежные педиатры не применяют ни альбумин, ни плазмозаменители при лечении гипербилирубинемий.

Здесь уместно отметить, что повторные вливания плазмозаменителей, например гемодеза, могут привести к развитию у ребенка тезауризмоза. П. А. Самохин и соавт. (1981) так характеризуют возникающие при этом патоморфологические изменения: сначала появляется пенистая макрофагальная реакция лимфатических узлов, затем присоединяется гигантоклеточная реакция с включениями лекарственного вещества (поливинилпирролидона — основного компонента гемодеза) как в цитоплазме клеток, так и внеклеточно, индуцируя продуктивно-инфильтративное воспаление. Описанный процесс начинает затем распространяться на различные органы, прежде всего на легкие; одновременно происходит истощение функциональных зон в лимфоидных органах, снижаются показатели неспецифической защиты и приобретенного иммунитета.

## Глава 10.

## ПРОФИЛАКТИКА И УСТРАНЕНИЕ ГИПОВИТАМИНОЗОВ.

## ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНОПРЕПАРАТОВ

У новорожденных детей, особенно у недоношенных, нередко обнаруживают явления явных или скрытых гиповитаминозов, нарушающих их нормальное развитие. Склонность новорожденных к гиповитаминозам обусловлена повышенной потребностью в витаминах в связи с интенсивными процессами деления клеток, синтеза различных компонентов тканей, ростом организма. Гиповитаминозы могут быть следствием:

- 1) недостаточность его внутриутробного питания;
- 2) недостаточность в локе матери;
- 3) отсутствие флоры, являющейся кислотами, т.е. (на), особенно;
- 4) недостаточность нических же;
- 5) недостаточность статок всасывания;
- 6) недостаточность минов (ретинола);
- 7) недостаточность кишечного транзита (синдромы энтероколита);
- 8) недостаточность торых витамин;
- 9) недостаточность ношенных де;
- 10) недостаточность печени, почечной;
- 11) наследственные;
- 12) повышенная пространственная;
- 13) асфиксия, интоксикация;
- 14) В плазме;
- 15) мин А), холестерина;
- 16) Е), пиридоксина;
- 17) концентрации;
- 18) нов у недоношенных;

Содержание ретинола и витаминов

Витамин	
Ретинол	14
25-ОН-D <sub>3</sub>	3
α-Токоферол	

Через плаценту одинаково. Двойной барьер, еще нет на витамин А



1) недостаточного поступления витаминов к плоду в период его внутриутробной жизни;

2) недостаточного содержания некоторых витаминов в молоке матери (см. табл. 23), особенно при нерациональном ее питании;

3) отсутствия в кишечнике достаточного количества микрофлоры, являющейся источником ряда витаминов (К, фолиевой кислоты, тиамина, рибофлавина, пиридоксина, цианокобаламина), особенно при интенсивной антибактериальной терапии;

4) недостаточного поступления желчи в кишечник при механических желтухах, холестатическом гепатите — отсюда недостаток всасывания жирорастворимых витаминов (А, К, Е, D);

5) недостаточного или замедленного всасывания ряда витаминов (ретинола,  $\alpha$ -токоферола, рибофлавина) из желудочно-кишечного тракта новорожденных при болезнях кишечника (синдромы мальабсорбции, инфекции, язвенно-некротический энтероколит);

6) недостаточного образования активных метаболитов некоторых витаминов (например, холе- и эргокальциферола) у недоношенных детей и при заболеваниях с тяжелыми поражениями печени, почек;

7) наследственных нарушений обмена витаминов;

8) повышенной потребности в витаминах при наиболее распространенных патологических состояниях новорожденных — асфиксия, инфекции.

В плазме крови и в тканях новорожденных ретинол (витамин А), холекальциферол (витамин D),  $\alpha$ -токоферол (витамин Е), пиридоксин (витамин B<sub>6</sub>), витамин К содержатся в меньшей концентрации, чем у матери. Особенно мало названных витаминов у недоношенных детей (табл. 22).

Таблица 22

Содержание ретинола,  $\alpha$ -токоферола и 25-ОН-D<sub>3</sub> (транспортного метаболита витамина D) в плазме крови недоношенных и доношенных новорожденных детей

Витамин	Недоношенные	Доношенные	Автор
Ретинол	14,9 $\pm$ 0,98 мкг/дл	22,4 $\pm$ 0,99 мкг/дл	Brandt R. et al. (1978)
25-ОН-D <sub>3</sub>	3,6 $\pm$ 2,1 нг/мл	10—60 нг/мл	Hoff N. et al. (1979)
$\alpha$ -Токоферол	0,25 мг/дл	0,94 мг/дл	Gross S., Melhorn D. (1972)

Через плаценту различные витамины транспортируются неодинаково. Для витамина А зрелая плацента представляет собой барьер, ограничивающий его поступление к плоду (этого еще нет на стадии эмбриогенеза, тогда избыточное назначение витамина А может привести к появлению пороков развития).



Поэтому дополнительный прием витамина А в последнем триместре не увеличивает его уровень в плазме крови плода, хотя содержание в печени и возрастает. Плохо проходит через плаценту витамин Е, и его концентрация в плазме крови плода обычно ниже, чем у матери. Недостаточно проникает через нее и жирорастворимый витамин К. Напротив, тиамин активно транспортируется плацентой к плоду, быстро превращаясь в его тканях в кокарбоксилазу. То же относится и к пиридоксину (витамин В<sub>6</sub>). В плазме крови плода уровень пиридоксальфосфата выше, чем у матери в 1,5—2 раза. Аскорбиновая кислота плохо проходит через плаценту, а ее метаболит — дегидроаскорбиновая кислота — проходит хорошо, превращаясь в тканях плода в витамин С. Рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) мало проникает через плаценту, а флавин-адениндинуклеотид (ФАД) — кофактор, содержащий рибофлавин, легко поступает в плаценту, превращается в ней в рибофлавин и после этого попадает к плоду, где снова ресинтезируется в ФАД.

Потребность плода и новорожденных в витаминах при пересчете на единицу массы тела выше, чем у взрослых. Особенно высока нужда в ретиноле, тиамине, пиридоксине, фолиевой кислоте, цианокобаламине, пантотеновой кислоте (витамин В<sub>5</sub>), альфа-токофероле. Их недостаток может быть причиной тяжелых нарушений обмена (см. ниже) и развития, а по экспериментальным данным — даже причиной тератогенеза.

К сожалению, научно обоснованных разработок потребностей в витаминах в период новорожденности, особенно у недоношенных детей, практически нет.

Недостаточность витаминов у плода и новорожденного может быть следствием индукции энзимов печени, ускоряющих метаболизм эндогенных веществ. К таким индукторам энзимов относятся фенobarбитал, дифенин и ряд других веществ (см. стр. 48). Особенно их прием отражается на уровне витамина D, К, фолиевой кислоты.

Абсорбция некоторых витаминов в желудочно-кишечном тракте новорожденных снижена. О. Koldovsky (1978), рассматривая абсорбцию цианокобаламина, указывает, что, хотя внутренний фактор Касла обнаружен в стенке желудка у плода 11 нед, в первые 24 ч жизни у ребенка его выявить не удастся. Уровень внутреннего фактора повышается постепенно, составляя к 2 мес 80 % от уровня у взрослых.

Учитывая повышенную потребность и женщины, и ее плода в витаминах, нередко назначают беременным дополнительные их количества, чтобы предотвратить развитие гиповитаминозов. Следует, однако, подчеркнуть, что витамины необходимы организму лишь в нормальных количествах. Их избыток не менее опасен, чем недостаток. Поэтому стандартное назначение поливитаминов всем беременным, без учета индивидуальных особенностей и потребностей в витаминах, может привести к созданию

избыточно  
влияющих  
ное посту  
к явлению  
ции около  
у новоро  
шечной в  
нетически  
тамину D  
шенным P  
надклапан  
легочной  
rig K., 198  
ной калы  
да, а отсю  
Молоко  
для ребен  
витаминов  
грудного  
потребнос

Сопоста

Витамин

А, мкг	
(ЕД)	
В <sub>1</sub> , мкг	
В <sub>2</sub>	»
РР	»
В <sub>5</sub>	»
В <sub>6</sub>	»
Фолиевая	
кислота, мкг	
В <sub>12</sub> , мкг	
С	»
D	»
Е	ЕД
К, мкг	»

\*1 С учетом  
\*2 Разруш  
\*3 По А.  
\*4 400 мкг  
\*5 По К



избыточных количеств некоторых витаминов, неблагоприятно влияющих на состояние плода и новорожденного. Так, избыточное поступление витамина D в организм матери может привести к явлению гиперкальциемии и в результате — к угнетению функции околощитовидной железы плода и к гипопаратиреоидизму у новорожденного, проявляющемуся в повышенной нервно-мышечной возбудимости и даже в судорогах. При наличии же генетически детерминированной гиперчувствительности плода к витамину D может развиваться синдром, характеризующийся нарушенным развитием лицевой части черепа, аномалиями зубов, надклапанном стенозом аорты и множественными стенозами легочной артерии, а также гипоплазией крупных сосудов [Jäh-  
rig K., 1980]. Избыток витамина D может привести к повышенной кальцификации костей лона матери, плаценты, черепа плода, а отсюда — к асфиксии, внутричерепной родовой травме.

Молоко матери является наилучшим питательным продуктом для ребенка, и все же в нем имеет место недостаток некоторых витаминов. Одно молоко не может удовлетворить потребность грудного ребенка в витаминах D, K. На грани удовлетворения потребности содержание в молоке витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> C (табл. 23).

Таблица 23

Сопоставление суточной потребности грудного ребенка в витаминах с их содержанием в молоке

Витамин	Суточная потребность	Содержание в 100 мл молока		
		Молозиво *5	Зрелое *5 женское	Коровье
A, мкг	275—500	75—305	15—61—226	15—90
(ЕД)	900—1660		200—350	50—300
B <sub>1</sub> , мкг	300—1000	0,9—1,9—3,4	8,1—14,2—22,7	15—40—50
B <sub>2</sub> »	400—1000	12—30—45	20—37—79	60—300
PP »	20 000*1	50—75—145	66—183—330	100—500
B <sub>5</sub> »	5000—7000	29—183—302	86—246—584	20—30*3
B <sub>6</sub> »	300—2000		10—18—22, до 150	10—30*2; *3
Фолиевая	40—50	0,01—0,15	0,09—0,18	2—4*3
кислота, мкг				
B <sub>12</sub> , мкг	0,3	0,01—0,045	Следы	0,2—0,5*3
C »	20 000—35 000	4700—10 400	0—5200—11 200	500—7000*2
D »	10—12,5		0,4—10	2—5
ЕД	400—500		100—240—480	100*3
E*4, мкг	4000—5000	280—1480—3000	1,5	6*3
K, »	15—25			

\*1 С учетом эндогенно образующихся количеств витамина.

\*2 Разрушается при кипячении.

\*3 По А. А. Покровскому (1977).

\*4 400 мкг на 1,0 полиненасыщенных жирных кислот.

\*5 По К. Jäh-  
rig (1980).



Молоко, подвергнутое тепловой обработке, содержит меньшие количества витаминов С, В<sub>6</sub>; уровень пиридоксина снижается и при стоянии молока на свету. В коровьем молоке большее, чем в женском, содержание полиненасыщенных жирных кислот, для сохранения активности которых необходимы более высокие количества витамина Е. В связи с этим при вскармливании коровьим молоком у детей легче развиваются гиповитаминозы, чем при кормлении материнским молоком.

Особое значение приобретает дополнительное назначение витаминов детям, находящимся на парентеральном питании, например в связи с перенесенной операцией на желудочно-кишечном тракте. J. Navarro и соавт. (1979) выполнили специальное исследование, в котором определили дозы наиболее важных витаминов, необходимые для поддержания их нормального уровня в плазме крови детей от 1 мес до 2½ лет. Эти дозы представлены в табл. 24.

Таблица 24

Дозы витаминов, рекомендуемые детям (от 1 мес до 2,5 лет),  
находящимся на парентеральном питании  
[Navarro J. et al., 1979]

Витамин	Доза	Путь введения
Ретинол	1000—1500 ЕД/день 2500 ЕД/день	Периферические вены (в виде липидной эмульсии) Центральные вены (рассчита- но на наличие фильтра)
Токоферол	800 мкг/кг/сут	Периферические вены
Аскорбиновая кислота	25 мг/сут	Центральные вены
Фолиевая кислота	80 мкг/сут	То же
Цианокобаламин	0,8—1 мкг/сут	»

При сопоставлении табл. 24 с табл. 23 можно обнаружить, что при парентеральном питании суточная потребность ребенка в фолиевой кислоте и цианокобаламине выше, чем при обычном способе питания. W. Heird и соавт. (1977) рекомендуют суточную дозу В<sub>12</sub> при парентеральном питании новорожденных довести до 5—10 мкг.

Г. А. Баиров и Э. К. Цыбульский (1980), обобщив данные литературы, рекомендуют следующие суточные дозы витаминов при парентеральном питании: А — 3000 МЕ; D — 300 МЕ; Е — 5 мг; В<sub>1</sub> — 15 мг; В<sub>2</sub> — 3 мг; В<sub>6</sub> — 4,5 мг; РР — 0,75 мг; С — 150 мг; В<sub>12</sub> — 1 мкг; В<sub>с</sub> — 0,5 мг; К — 1 мг. Эти величины по большинству витаминов намного превышают физиологические потребности, и лишь потребности в витаминах D, РР, В<sub>с</sub> и Е при парентеральном питании аналогичны или несколько меньше, чем при питании через рот.



К сожалению, пока не изучено влияние заменного переливания крови и гемосорбции на уровень витаминов в крови новорожденных. Необходимость в таких исследованиях очевидна, так как активированный уголь (используемый при гемосорбции) способен поглощать и витамины.

Наиболее опасны для новорожденных гиповитаминозы А, D, E, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>. Они и рассмотрены ниже (витамин К — см. гл. 11).

**Гиповитаминоз А.** Гиповитаминоз ретинола может быть следствием не только перечисленных выше общих причин, но и недостаточного синтеза специальных ферментов, освобождающих его из эфира с жирными кислотами (в таком виде он содержится в пище), недостаточного образования специального белка (ретинолсвязывающего протеина — РСП), транспортирующего его в ткани. Дефицит РСП обнаруживают при гипопротемии, отражающей нарушение белкового обмена и незрелость синтетической функции печени, при недостатке цинка, активирующего синтез РСП. Инфицирование кишечника патогенными штаммами кишечной палочки, некоторыми вирусами снижает всасывание ретинола даже у взрослых, в том числе у лиц без диареи [Nalin D. et al., 1980].

R. Brandt и соавт. (1978) обследовали недоношенных и доношенных новорожденных, определив у них спектрофотометрически уровень витамина А и общего белка в плазме крови (табл. 25). Они обнаружили достоверно меньшее содержание и ретинола, и белков в плазме крови у недоношенных детей, особенно при гестационном возрасте меньше 36 нед.

Таблица 25

Уровень витамина А, протеина в плазме крови и масса тела при рождении у недоношенных и доношенных новорожденных [Brandt R. et al., 1978]

Новорожденные	Число наблюдений	Ретинол, мкг/дл	Протенин, г/дл	Масса тела, г
Доношенные *	51	22,4 ± 0,99	6,62 ± 0,108	3367 ± 65
Недоношенные **	42	14,9 ± 0,98	5,17 ± 0,197	1642 ± 100

\* Средний гестационный возраст — 40,0 ± 0,2 нед.

\*\* То же 32,1 ± 0,4 нед.

Недостаточность витамина А может быть причиной ряда патологических изменений в организме ребенка. В эпителии кишечника обнаружены явления аутолиза и недостаточной регенерации его клеток, ульцерация слизистых оболочек, способствующая геморрагиям. У детей отмечаются анорексия, задержка прибавки массы тела. R. Brandt и соавт. (1978) полагают, что недостаток витамина А может способствовать развитию некротизирующего энтероколита у недоношенных. Гиповитаминоз А нару-



шает процессы активного всасывания из кишечника разных веществ, в том числе и цинка, необходимого для многих биохимических процессов; нарушает барьерную функцию слизистых оболочек верхних дыхательных путей, что облегчает инфицирование ребенка аэрозольным путем, отсюда — рецидивирующие ОРЗ, пневмонии, отиты; снижает неспецифическую резистентность организма, так как витамин А необходим для активности циркулирующих и фиксированных в тканях фагоцитов, синтеза специфических антител, неспецифических факторов защиты от инфекции (лизоцима, интерферона и пр.). При гиповитаминозе А задерживается развитие нервной, хрящевой и костной тканей, зубов; снижается синтетическая активность печени, что приводит к гипопротейнемии; замедляется синтез стероидных гормонов, развиваются сухость кожи, пиодермия, пиурия.

Из сказанного следует, что гиповитаминоз А может способствовать развитию инфекционных заболеваний, гипотрофии, нарушению функции желудочно-кишечного тракта, слизистых оболочек, кожи.

Дети, у которых в связи с названными выше причинами, может развиваться гиповитаминоз А, нуждаются в немедленном назначении внутрь профилактических доз витамина А.

Нельзя допускать передозировки ретинола, так как может развиваться гипервитаминоз, приводящий к жировой дистрофии печени, почек, повышению внутричерепного давления (из-за увеличения секреции цереброспинальной жидкости), кровоточивости (увеличение образования гепарина и снижение синтеза протромбина, проконвертина), нарушению роста костей. Характерны также расстройство сна, рвота, олигурия, повышение температуры тела. При возникновении гипервитаминоза необходимо назначать препараты витамина Е, преднизолон и гормоны щитовидной железы.

**Гиповитаминоз D.** У недоношенных детей очень малы запасы витамина D, отчасти это связано со слабым развитием подкожной жировой клетчатки. К тому же у них витамин D плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, так как в кишечник мало поступает жира, особенно при парентеральном питании, желчных кислот, необходимых для его усвоения. У них недостаточно осуществляется энтерогепатическая циркуляция, способная сохранить витамин D, если он с желчью выделился в просвет кишечника. У недоношенных детей снижено превращение витамина D в транспортный ( $25\text{-OH}-\text{D}_3$ ) и основной ( $1,25\text{-(OH)}_2-\text{D}_3$ ) метаболиты из-за незрелости соответствующих ферментных систем в печени и почках. Образование этих метаболитов нарушается и при расстройствах кислотно-основного состояния, очень часто возникающих при патологии дыхания, сердечно-сосудистой системы и пр. Наконец, исполнительные органы (кишечник, почки, кости) меньше реагируют на  $1,25\text{-(OH)}_2-\text{D}_3$ . Для стимуляции всасывания кальция из ки-

шечника н  
ходимо в  
тей с масс  
0,5—2 мкг  
А. Fles  
ных ново  
(OH)<sub>2</sub> —  
чем у мат  
тери и по  
ринский  
недостато  
в почках.  
у новорож  
мента. Эт  
гипокальц  
48 ч их ж  
зиологиче  
ной гипок  
Несмо  
у плодов  
клиническ  
при рожде  
ются ни у  
позже — в  
месяца жи  
ности выр  
ляции, ос  
[Тур А. Ф  
врачей с к  
лая читате  
Усов И. Н  
болезни»  
При на  
ния гипер  
активные  
Это тоже  
хита. Одн  
ратов разв  
нии. Подр  
температуры  
Низкое  
его всасы  
в пище. Ф  
точностью  
натрия с  
циемий. В  
шими раз  
шенными. Д



печника недоношенным детям с массой тела около 1000,0 необходимо в сутки 1 мкг этого метаболита — гормона, а у грудных детей с массой тела 5000,0—10 000,0 обычная доза этого вещества — 0,5—2 мкг/сут, т. е. на 1 кг массы тела примерно в 5 раз меньше.

А. Fleschman и соавт. (1980) отметили, что даже у доношенных новорожденных детей в плазме крови (из пуповины)  $1,25-(\text{OH})_2-\text{D}_3$  содержится в значительно меньшей концентрации, чем у матерей. Этот метаболит образуется не у плода, а у матери и поступает к нему через плаценту. После рождения материнский  $1,25-(\text{OH})_2-\text{D}_3$  расходуется, а свой образуется еще недостаточно в связи с низкой активностью 1- $\alpha$ -гидроксилазы в почках. Низкий уровень паратгормона, обычно отмечаемый у новорожденных, не стимулирует функцию незрелого фермента. Это явление рассматривают как причину неонатальной гипокальциемии, особенно отчетливой у недоношенных в первые 48 ч их жизни. А. Fleschman и соавт. предлагают назначать физиологические дозы  $1,25-(\text{OH})_2-\text{D}_3$  для ликвидации неонатальной гипокальциемии.

Несмотря на указанные особенности обмена витамина D у плодов и новорожденных, в частности у недоношенных детей, клинические признаки рахита в виде изменения костной системы при рождении в настоящее время практически не обнаруживаются ни у доношенных, ни у недоношенных. Они развиваются позже — во всяком случае не ранее второй половины первого месяца жизни. Лишь при наличии у матери во время беременности выраженной остеомалации рахит (также в виде остеомалации, остеопороза) может быть у ребенка при рождении [Тур А. Ф., 1966]. Учитывая, как правило, хорошее знакомство врачей с клиникой рахита, мы не останавливаемся на ней, отсылая читателя к соответствующим монографиям [Тур А. Ф., 1966; Усов И. Н., Станкевич З. А., 1980, и др.], учебнику «Детские болезни» (М., 1979).

При назначении фенобарбитала для профилактики или лечения гипербилирубинемий в печени ускоряется превращение в неактивные метаболиты и самого витамина D, и  $1,25-(\text{OH})_2-\text{D}_3$ . Это тоже снижает его активность и способствует развитию рахита. Однако рахит при назначении противосудорожных препаратов развивается не у всех детей и чаще при длительном лечении. Подробнее об этом можно прочесть в недавнем обзоре литературы [Теблосева Л. Т., Федоров А. М., 1982].

Низкое содержание кальция в женском молоке ограничивает его всасывание даже при достаточном содержании витамина D в пище. Фуросемид, назначаемый детям с сердечной недостаточностью и отеками, увеличивает выведение не только воды и натрия с мочой, но и кальция, способствуя развитию гипокальциемий. Все вместе взятое и является факторами, способствующими развитию рахита у новорожденных, особенно у недоношенных. Для профилактики рахита недоношенные дети нужда-



ются в 3—6 раз больших дозах витамина D на 1 кг массы тела, чем доношенные новорожденные [Hoff N. et al., 1979]. Начинать им дополнительное введение витамина D надо с конца первой недели жизни.

Раннее назначение витамина D необходимо и доношенным новорожденным, которые длительно (более 10—14 дней) получали фенobarбитал в качестве противосудорожного средства или для профилактики и лечения гипербилирубинемий.

Согласно последним методическим рекомендациям МЗ СССР (декабрь 1977 г., «Профилактика и лечение рахита»), у здоровых доношенных детей специфическую постнатальную профилактику рахита начинают с 2—3 нед назначением масляного раствора витамина D<sub>2</sub> по 500 МЕ в день и проводят круглогодично в сочетании с ежедневным назначением витаминов С (0,03), В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> (по 0,001), В<sub>6</sub> (0,003) на 2 нед в месяц. Назначение витамина D должно чередоваться с проведением курса УФО — 15—20 сеансов 2 раза в год (в это время витамин D не назначают). Препараты кальция назначают только детям, находящимся на естественном вскармливании до введения прикорма. Согласно опыту отделения для недоношенных детей Ленинградского педиатрического медицинского института (научный руководитель — проф. В. И. Калиничева), специфическую постнатальную профилактику рахита у недоношенных необходимо начинать с 2 нед. Витамин D<sub>2</sub> назначают в так называемых лечебно-профилактических дозах: 8000 МЕ в сутки; на курс — 300 000 — 400 000 МЕ. Витамин D дают в сочетании с витаминами С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, А, пантотенатом кальция. После курса витамина D целесообразно провести курс УФО (15—20 сеансов).

Назначая витамин D, необходимо контролировать уровень кальция и фосфатов в плазме крови или кальция в моче (последний хотя бы по методу Сулковича), чтобы не допустить развития гипервитаминоза D, учитывая возможность генетически предрасположенной у некоторых детей высокой чувствительности к данному витамину.

Гипервитаминоз ведет к гиперкальциемии, кальцинозу, повреждающему крупные сосуды, клапаны сердца, нарушениям функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы, кислотно-основного состояния, ионного баланса плазмы [Маркова И. В., Калиничева В. И., 1980]. Если гипервитаминоз все же возник, то, помимо немедленной отмены препаратов витамина, необходимо назначать витамин А, фенobarбитал, а также фуросемид, на несколько часов увеличивающий выведение кальция и снижающий его уровень в плазме крови. Введение фуросемида необходимо повторять ежедневно, до достижения стойкой нормализации уровня кальция в плазме крови. Одновременно назначают инфузионную терапию. Для профилактики кальцификации тканей назначают верапамил (изоптин) в дозе 1 мг/кг. Для нормализации развития костей — витамины А и Е; послед-

ний к том  
гих ткане  
витамина  
гипервита  
кортикоид  
дует назн  
эффекты  
рожденн  
лой форм  
Более  
ноза D из  
вой и В.  
«Детские  
Все бо  
болита ви  
ски. Этот  
хорошо во  
уменьшен  
6—8 ч. О  
организме  
2,7 сут. П  
более кор  
опасность  
Гипови  
то недоста  
у недонош  
обычно об  
границей н  
шенных де  
составляет  
вышается д  
Гиповит  
ниченного  
детельству  
матери и е  
соавт. (197  
рол в плаз  
а у их но  
0,5 мг/дл.  
шенных, в  
новорожден  
витамина Е  
ребенка (с  
всего на 2  
всасывается  
и у доноше  
поксию, или  
витамина и



ний к тому же защищает мембраны клеток печени, почек и других тканей от повреждающего действия высоких концентраций витамина D. Другие препараты, применяемые для устранения гипервитаминоза D у детей более старшего возраста, — глюкокортикоиды и кальцитонин — у новорожденных, видимо, не следует назначать, так как они сами могут вызвать нежелательные эффекты. К тому же при внимательном наблюдении за новорожденными вряд ли сможет развиться гипервитаминоз в тяжелой форме, требующий введения названных препаратов.

Более детально патогенез, клиника и лечение гипервитаминоза D изложены в работах А. Ф. Тура (1966), Н. А. Барлыбаевой и В. И. Струкова (1976), В. Б. Спиричева (1976), учебнике «Детские болезни» (М., 1979).

Все больше появляется работ о применении активного метаболита витамина D —  $1,25-(OH)_2-D_3$ , полученного синтетически. Этот препарат, пока не имеющий специального названия, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; эффект уменьшения выведения кальция с мочой развивается уже через 6—8 ч. Он отличается от витамина  $D_3$  короткой полужизнью в организме ребенка: вместо 40 дней у витамина D — всего 1,7—2,7 сут. Преимуществом синтетического препарата является его более короткое пребывание в организме и поэтому меньшая опасность кумуляции и развития нежелательных эффектов.

**Гиповитаминоз E.** У новорожденных детей часто имеет место недостаточность витамина E, особенно резко выраженная у недоношенных. В плазме крови доношенных новорожденных обычно обнаруживают 0,55 мг/дл альфа-токоферола, а нижней границей нормы считается 0,5 мг/дл. У части здоровых доношенных детей уровень витамина E в плазме пуповинной крови составляет лишь 0,35 мг/дл, но в первые дни жизни быстро повышается до 0,55 мг/дл.

Гиповитаминоз E является прежде всего следствием ограниченного поступления его к плоду через плаценту. Об этом свидетельствуют сопоставления уровня витамина в плазме крови матери и ее плода (или новорожденного). Так, В. Abrams и соавт. (1973) обнаружили, что у беременных женщин  $\alpha$ -токоферол в плазме крови содержится в концентрации 1—1,5 мг/дл, а у их новорожденных (в крови из вены пуповины) — 0,1—0,5 мг/дл. Потребность же новорожденных, особенно недоношенных, в названном витамине очень высока. У доношенного новорожденного ребенка в печени обнаруживают около 25 мг витамина E (т. е. примерно запас на 5 сут), а у недоношенного ребенка (с массой тела около 1000,0) — всего 5 мг, т. е. запас всего на 2 сут. У недоношенных  $\alpha$ -токоферол медленно и плохо всасывается (см. ниже). Недостаточное всасывание может быть и у доношенных детей, если они в родах перенесли травму, гипоксию, или затем возникла инфекция. Нарушается всасывание витамина и при одновременном назначении препаратов железа,



которое к тому же повышает расходование витамина Е (при любом способе введения). Повышена потребность в витамине Е у детей, получающих коровье молоко, поскольку в нем содержится значительно больше ненасыщенных жирных кислот, для сохранения активности которых витамина Е нужно больше. В самом же коровьем молоке  $\alpha$ -токоферола меньше, чем в женском молоке (см. табл. 23).

Вскармливание материнским молоком уже к 6-му дню жизни увеличивает уровень витамина Е в плазме крови здорового доношенного ребенка до 1,5 мг/дл, что свидетельствует о достаточном его содержании в организме. У детей же, находящихся на искусственном вскармливании коровьим молоком, даже через 3 мес обнаруживают низкий уровень альфа-токоферола в плазме крови — всего 0,35 мг/дл [Отт В. Д., Братусь Е. П., 1975], т. е. все еще ниже нормы. Поэтому дети, получающие коровье молоко, нуждаются в дополнительном назначении витамина Е. Поскольку у недоношенных детей потребность в витамине Е очень высока, то в первые 3 мес жизни им рекомендуют ежедневно назначать его в дозе 5—25 ЕД в день (т. е. 7,5—38 мг), в зависимости от присоединившейся патологии и назначения кислородотерапии (см. ниже). Средний уровень витамина Е в сыворотке крови представлен в табл. 26.

Таблица 26

Средние величины уровня витамина Е в сыворотке крови (мг/100 мл)

[Klaus H. H., Fanaroff A. A., 1973]

Масса тела при рождении	Возраст после рождения, нед									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Менее 1,5 кг (28—32 нед)	0,40	0,30	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,35	0,45
1,5—2 кг (32—36 нед)	0,45	0,40	0,40	0,45	0,45	0,45	0,50	0,50	0,60	0,70
2—2,5 кг (36—38 нед)	0,50	0,45	0,50	0,60	0,70	0,75	0,75	0,75	0,75	0,80
Более 2,5 кг (доношенные)	0,55	0,55	0,55	0,60	0,75	0,80	0,85	0,85	0,85	0,85

Значение витамина Е для организма человека вообще и особенно в раннем возрасте очень велико, а знания о нем еще недостаточно распространены среди врачей, поэтому названному витамину мы уделим несколько больше внимания, чем другим.

У здоровых взрослых людей всасывается примерно 50 % витамина Е, содержащегося в пище. При приеме высоких его доз (до 200 мг в день) процент всосавшегося витамина снижается. У здорового доношенного новорожденного ребенка всасывание витамина Е происходит неплохо, и вскоре после приема уровень его в плазме крови возрастает. Однако, как уже сказано, усвоение витамина может быть нарушено после перенесения асфиксии или травмы в родах, присоединения инфекции. Нарушает всасывание витамина Е холестирамин. Резко повышают потребность в витамине Е введенные любым путем препараты железа.



О всасывании витамина Е из желудочно-кишечного тракта недоношенных детей существуют противоречивые представления. По одним данным, прием витамина Е такими детьми через рот даже в очень высоких дозах (до 480 мг) мало влиял на его уровень в плазме крови и не повышал устойчивость эритроцитов к гемолизирующему действию 0,12 % раствора перекиси водорода *in vitro*. Внутримышечное же введение значительно меньших количеств  $\alpha$ -токоферола (100 мг) быстро приводило к возникновению нормального уровня витамина Е в плазме крови и к повышению резистентности эритроцитов к действию 0,12 % раствора перекиси водорода.

Имеются и другие данные, свидетельствующие о достаточно эффективном всасывании витамина Е из кишечника у недоношенных детей. Так, А. Zipurski и соавт. (1980) методом двойного слепого контроля определяли результат ежедневного (на протяжении 42 дней) назначения альфа-токоферола через рот (в дозе 25 мг в сутки) 36 новорожденным детям с массой тела при рождении меньше 1500,0. Они обнаружили, что эта доза способна создать и поддерживать достаточно высокий уровень витамина Е в плазме крови, свойственный взрослым людям. Е. Bell и соавт. (1979) отметили хорошее всасывание введенных через назogaстральную трубку d, l-токоферола и ацетата-d, l-токоферола (оба в дозе 25 ЕД, т. е. 38 мг в сутки) у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении (табл. 27).

Таблица 27

Влияние приема  $\alpha$ -токоферола-ацетата и  $\alpha$ -токоферола через рот на уровень витамина Е в плазме крови недоношенных детей  
[Bell E. et al., 1979]

Группа детей	Число детей	Масса тела при рождении, г	Гестационный возраст, нед	Лечение	Содержание $\alpha$ -токоферола в плазме, мг/дл	
					до лечения	через 2 нед
1-я	8	880—1410	29	Витамин Е	0,258 $\pm$ 0,089	2,116 $\pm$ 0,323
2-я	28 *	680—1450	29	Плацебо	0,250 $\pm$ 0,043	0,754 $\pm$ 0,88

\* У 8 детей показатель Апгар при рождении был меньше 6 баллов. у 13 детей — синдром дыхательных расстройств.

Разница в результатах исследования разных авторов, видимо, связана с использованием различных препаратов и с изучением детей с разной патологией. К тому же авторы работ, в которых сообщается о возможности достижения высокого уровня витамина Е в плазме крови детей, не говорят о скорости развития такого эффекта. Поэтому при необходимости быстрого достижения нормального или несколько повышенного уровня витамина Е в плазме крови недоношенных детей (последнее осо-



бенно нужно для профилактики ретролентальной фиброплазии) обычно используют внутримышечное его введение. Из мышцы витамин Е быстро всасывается. Так, R. Ehrenkrantz и соавт. (1979) назначали его в дозе 20 мг/кг 3 раза с перерывами в 24 ч. При этом в плазме крови детей содержание витамина Е повышалось с  $0,28 \pm 0,02$  до  $1,3 \pm 0,13$ ;  $2,7 \pm 0,29$  и  $3,2 \pm 0,08$  мг/дл через 24, 48, и 72 ч соответственно. Этот уровень сохранялся 92 ч, а затем постепенно снижался. Представленные данные свидетельствуют о том, что витамин Е медленно элиминирует из организма недоношенных и может кумулировать в нем.

Витамин Е обладает антиокислительным действием, защищая клеточные и субклеточные мембраны от повреждающего действия различных веществ, предотвращая образование в них перекисей жирных (особенно полиненасыщенных) кислот, липидов, повреждающих мембраны и приводящих к гибели клеток. Витамин Е предупреждает образование и свободных радикалов, образующихся при вдыхании высоких концентраций кислорода, а также озона, окислов азота и пр. Допускают, что витамин Е является компонентом биологических мембран, образуя в них комплекс с полиненасыщенными жирными кислотами, преимущественно с арахидоновой. Чем больше в мембранах этих кислот, тем больше потребность в витамине Е для сохранения их активности. В тромбоцитах альфа-токоферол подавляет процесс пероксидации и этим уменьшает образование простагландинов и процесс агрегации, т. е. тромбообразование. В легких он защищает от повреждения ткань альвеол, способствует синтезу и сохранению сурфактанта, охраняет от окисления витамин А, необходимый для регуляции биосинтеза гликопептидов в легочной ткани, дифференцировки клеток эпителия слизистой оболочки бронхов и пр.

Обнаружено, что витамин Е активирует процесс синтеза гема, входящего в состав гемоглобина, миоглобина, каталаз, пероксидаз, цитохромов, в том числе и цитохрома Р-450 и пр. В связи с этим витамин Е необходим для эритропоэза, синтеза дыхательных ферментов тканей, а следовательно, и синтетических процессов в них. Он способствует сохранению активности клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов, эпителиальных, эндотелиальных, альвеолярных клеток. Этим он предотвращает их гибель, стимулирует регенерацию клеток разных тканей. Он поддерживает активность ферментов, локализованных в клеточных мембранах, в частности активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, способствует нормальному соотношению ионов калия и натрия внутри и вне клеток, без чего невозможна их функция. Под влиянием витамина Е повышается синтез белков: коллагена в подкожной клетчатке и костях, сократительных белков в скелетных, гладких мышцах и миокарде, ферментных белков печени и пр.

Недостаточность витамина Е ведет к образованию перекисей (ненасыщенных жирных кислот, липидов), повреждающих кле-



точные мембраны; снижается синтез коэнзима  $Q_{10}$ , участвующего в дыхании тканей, поддержании неспецифической резистентности к инфекции; образуются его эпоксиды, оказывающие токсическое действие на миокард и скелетные мышцы и пр. В результате у новорожденного легче гемолизуются эритроциты (это определяют *in vitro* в присутствии 0,12 % раствора перекиси водорода); скорее нарастает уровень билирубина, достигающий к тому же более высоких цифр; развиваются гипохромная анемия, гипотрофия; снижается синтетическая и метаболическая функция печени (последнее сказывается на элиминации как эндогенных, например билирубина, так и экзогенных веществ, например лекарств); появляются нарушения типа склередымы и даже склеремы, отеки, ослабление сердечной деятельности. Морфологически анемия при дефиците витамина Е характеризуется наличием небольшого числа сфероцитов, эритроцитов с шипами и фрагментами эритроцитов, анизоцитозом и пойкилоцитозом [Уиллоуби М., 1981]. Аномальные формы эритроцитов обычно появляются к концу периода новорожденности.

Учитывая часто встречающийся гиповитаминоз Е у новорожденных, особенно у недоношенных детей, и отрицательное его влияние на жизнеспособность ребенка, витамин Е часто назначают в периоде новорожденности, особенно в случае необходимости кислородотерапии или раннего назначения препаратов железа.

Назначение витамина Е недоношенным (и доношенным) детям предотвращает или резко снижает гемолиз эритроцитов, ограничивая этим избыточное образование билирубина и ускоряя его инактивацию в печени. В результате в плазме крови снижается уровень билирубина, что может предотвратить развитие билирубиновой энцефалопатии (табл. 28). Так, St. Gross (1979) вводил внутримышечно витамин Е (альфа-токоферол) 2 группам недоношенных детей (по 20 в каждой): 1-я группа — масса тела при рождении 1000,0—1500,0; 2-я — 1500,0—2000,0. Все дети находились на искусственном питании (240 кДж на 1 кг массы тела, без женского молока и препаратов железа). Витамин Е вводили в общей дозе 50 мг/кг, разделенной на 6 инъекций в мышцы обеих бедер на 1-й, 2-й и 3-й день жизни. У всех детей была гипербилирубинемия, не связанная с Rh-или ABO-конфликтом. Как следует из табл. 28, введение витамина Е уменьшает уровень билирубина в плазме крови и длительность фототерапии.

St. Gross и соавт. (1977) указывают, что профилактическое введение недоношенным витамина Е в общей дозе 125 мг/кг (8 инъекций на протяжении первой недели жизни) привело к достоверному уменьшению гемолиза, регистрируемому по уровню карбоксигемоглобина (напомним, что единственным источником СО у новорожденных является распад гема). Токсичности при таких дозах витамина Е авторы не обнаружили.



При тяжелых гипербилирубинемиях витамин Е следует назначать в дополнение к другим методам лечения. Один он не сможет эффективно снизить уровень билирубина (см. гл. 9).

Таблица 28

Влияние внутримышечного введения витамина Е на содержание в плазме крови  $\alpha$ -токоферола, билирубина и гемолиз эритроцитов *in vitro* в присутствии 0,12 % раствора перекиси водорода  
[Gross St., 1979]

Группа детей	Число наблюдений	Уровень витамина Е в плазме, мг/дл		Гемолиз 10% эритроцитов от H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Уровень билирубина, мг/дл		Длительность фототерапии, ч
		1-й день	8-й день		средний	наивысший	
1000—1500					3-й день		
Контроль	10 (7)	0,3±0,1	0,5±0,3	6/10	8,8±2,2	10,6±2,6	107±3,1
Витамин Е	10 (6)	0,3±0,1	3,0±1,0	0	6,5±2,2	8,3±2,2	48±18
1500—2000					7-й день		
Контроль	10 (4)	0,5±0,2	0,7±0,3	7/10	9,0±2,3	11,5±2,3	66±46
Витамин Е	10 (6)	0,6±0,2	3,9±1,1	0	6,7±1,3	9,8±1,4	60±50

Примечание. В скобках указано число детей с синдромом дыхательных расстройств.

Витамин Е способен предотвратить развитие ретролентальной фиброплазии (РЛФ) у недоношенных детей, подвергшихся интенсивной кислородотерапии, и уменьшить тяжесть последующих нарушений в структуре и функции глаз. Об этом свидетельствует большое количество клинических наблюдений. Следует особо отметить работу L. Johnson и соавт. (1974), которые показали необходимость введения витамина Е как можно скорее после рождения недоношенного ребенка и продолжать это введение на протяжении нескольких месяцев. Они вводили ацетат альфа-токоферола внутримышечно в первые 12—24 ч после рождения ребенка в дозе 15 мг/кг. В период интенсивной кислородотерапии эти авторы назначали витамин в названной дозе 4 раза в день (каждые 6 ч), постепенно переходя затем на 2, 1 инъекцию в сутки, создавая этим уровень витамина Е в плазме 2 мг/дл. Достигнув этот уровень, авторы переходили на инъекции через день, затем, с 10—12-го дня, на 2 введения в неделю, поддерживая в плазме крови 1,5 мг/дл витамина Е. Наконец, переходили на введение препарата через рот, по 50 мг в сутки, разбив суточную дозу на несколько приемов с каждым приемом пищи. Одновременно назначали аскорбиновую кислоту (30—60 мг в сутки), витамин А (1000—2000 ЕД в сутки), витамин D (200—400 ЕД в сутки). В итоге такого лечения, продолжавшегося несколько месяцев, снизился частота развития РЛФ



и ее тяжесть (табл. 29). Похожие результаты получены и другими авторами.

Витамин Е способствует кроветворению и применяется в качестве антианемического средства при гипохромных анемиях. Его следует назначать детям, получающим препараты железа (при любом способе их введения), так как он уменьшает способность железа увеличивать склонность эритроцитов к гемолизу. S. Gross, D. Melhorn (1972) показали, что введение одного витамина Е недоношенным с массой тела при рождении меньше 1500,0 (гестационный возраст меньше 32 нед) и 1500,0—2000,0 (гестационный возраст — 32—36 нед) увеличивает уровень гемоглобина в крови с 7—8 до 8—11 г % соответственно.

Витамин Е предотвращает повреждение легочной ткани при кислородотерапии, и его пытаются применять для профилактики бронхолегочной дисплазии (см. стр. 56). Витамин Е повышает активность ферментов печени и этим стимулирует синтетическую и метаболическую ее функции. Витамин Е способствует синтезу коэнзима Q<sub>10</sub> и устраняет его эпоксиды, улучшая этим сократительную функцию миокарда, эффективность сердечных гликозидов и снижая их токсичность. При появлении у новорожденного склеремы витамин Е вводят в дозе 30—100 мг в сутки на протяжении примерно 5 дней. Если же возникла склерема, то к основному лечению витамин Е дополняют в таких же дозах до исчезновения признаков патологии [Марченко З. М., 1973].

Пока не описано интоксикаций витамином Е, однако высокие дозы его вызывают у животных геморрагии, нарушение функции печени. Поэтому необходима осторожность в назначении витамина Е, и высокие его дозы можно назначать лишь в случае тяжелой патологии (склерема) и непродолжительное время. Вместе с тем не следует назначать и маленькие дозы, так как они не всегда, особенно при приеме через рот, вызывают терапевтический эффект.

**Гиповитаминоз С.** Названный гиповитаминоз у новорожденных может быть следствием недостаточного содержания аскорбиновой кислоты в молоке матери (зимой, весной) или в коровьем молоке, особенно после его кипячения; недостаточного всасывания из желудочно-кишечного тракта при его инфицировании; назначении некоторых антибиотиков, особенно амино-

Таблица 29

Влияние витамина Е на развитие ретролентальной фиброплазии

[Johnson L. et al., 1974]

Группа детей	Витамин Е	Плацебо
Общее число детей	16	17
Число детей с РЛФ	6	12
Число детей без РЛФ	10	5
% детей с РЛФ	37,5	70,5
	p < 0,05	



гликозидного ряда, сульфаниламидов: любой инфекции, во время которой витамин расходуется в связи с повышенной активностью фагоцитов, гипоксии любого происхождения, когда повышается активность различных дыхательных ферментов тканей, в том числе и ферментов, функционирующих при участии системы аскорбиновая кислота — дегидроаскорбиновая кислота.

Недостаточность аскорбиновой кислоты, участвующей вместе с дегидроаскорбиновой кислотой в дыхании тканей и поддерживающей этим синтетические и метаболические процессы в тканях, может являться одной из причин последующего развития: а) гипохромных анемий и гипотрофий, так как аскорбиновая кислота необходима для всасывания железа, включения его в гем, для активности редуктазы, переводящей неактивную фолиевую кислоту в активную тетрагидрофолиевую; б) рахита, так как аскорбиновая кислота необходима для синтеза коллагена, являющегося матрицей при кальцификации костей; в) нарушения развития зубов; г) угнетения функции печени, так как аскорбиновая кислота необходима для активности ее ферментов (цитохрома Р-450, НАДФ-Н-цитохром-С-редуктазы, цитохромов и пр.), участвующих в синтетических и метаболических процессах, в частности в метаболизме билирубина; д) нарушения фагоцитоза, снижения синтеза интерферона, лизоцима, антителообразования. Вместе с тем в неонатальном периоде практически не встречаются типичная картина цинги у грудных детей: вялость, апатия, анорексия, петехиальные высыпания на коже, субпериостальные кровоизлияния, западение грудины, сухость кожи и бледность ее, анемия, болезненное увеличение эпифизов, «четки», напоминающие рахитические. Эти симптомы развиваются позже. Для профилактики всех перечисленных явлений необходимо назначать аскорбиновую кислоту при всех ситуациях, приводящих к гиповитаминозу. Новорожденному вполне достаточно суточной дозы 20—30 мг. Несколько большие дозы (50—100 мг) можно назначать при таких острых ситуациях, как токсическая форма пневмонии, сепсис, тяжелая гипоксия. Но такие дозы должны быть использованы в течение 3—7 дней, не дольше, лишь во время критического состояния ребенка. Затем надо перейти на обычные поддерживающие дозы.

Вводят аскорбиновую кислоту обычно через рот, вместе с питьем, деля суточную дозу на 2—3 приема. Во время интенсивной терапии ее вводят внутривенно.

Высокие дозы аскорбиновой кислоты (100 мг в сутки и больше), назначенные при отсутствии инфекционного токсикоза, гипоксии, могут привести к гипервитаминозу. Образовавшиеся при этом повышенные количества дегидроаскорбиновой кислоты нарушают использование глюкозы тканями, приводя к гипергликемии и глюкозурии, подавляют секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Это нарушает нормальный обмен веществ в организме ребенка, а при наличии соответствующей на-

следствие  
та. Избы  
слизисту  
Посколь  
вом, то  
результ  
определе  
раз, лак  
В экс  
точных д  
водит к  
ства и к  
Аскор  
в инфузи  
цианокоб  
Гипови  
ных мож  
матери, о  
водистой  
потребля  
пр.), что  
ему — по  
статочнос  
ляется ка  
тарат, на  
вплоть до  
кормлени  
антибиоти  
рофлору,  
быть при  
особенно  
При н  
ментов ц  
градной и  
зы (участ  
в состав  
Поэтому  
ние глюко  
тительная  
мия; возр  
т. е. разо  
пищевари  
явится ат  
ацетилхол  
хияе весов  
ции желуд  
носы, скла  
беспокойс



следственности может дать толчок к развитию сахарного диабета. Избыточные дозы аскорбиновой кислоты могут раздражать слизистую оболочку желудка, приводя к срыгиванию и к рвоте. Поскольку этот витамин является восстанавливающим веществом, то повышенное его содержание в крови может изменить результаты биохимических исследований крови, например при определении уровня глюкозы, билирубина, активности трансфераз, лактатдегидрогеназы и пр.

В эксперименте на животных показано, что введение избыточных доз аскорбиновой кислоты во время беременности приводит к быстрому снижению ее уровня в плазме крови потомства и к большей перинатальной смертности.

Аскорбиновую кислоту нельзя вводить в одном шприце или в инфузионной среде вместе с рибофлавин-монопнуклеотидом, цианокобаламином, анальгином.

**Гиповитаминоз В<sub>1</sub>.** Недостаточность тиамина у новорожденных может быть следствием малого его содержания в молоке матери, особенно если она находится преимущественно на углеводистой пище (увеличивающей потребность в витамине), или потребляет повышенное количество жидкости (молока, чая и пр.), что приводит к увеличению диуреза и пропорционально ему — повышенному выведению тиамина. При тяжелой недостаточности тиамина у кормящей женщины в ее молоке появляется кардиотоксический метаболит гамма-окси-альфа-кетоглутарат, нарушающий у новорожденного деятельность сердца, вплоть до его остановки. Только своевременное прекращение кормления таким молоком может спасти жизнь ребенку. Прием антибиотиков и сульфаниламидов (нарушающих не только микрофлору, но и активное всасывание витамина) также может быть причиной гиповитаминоза. Новорожденный нуждается в особенно высоких количествах тиамина при гипоксии и ацидозе.

При недостаточности тиамина нарушается активность ферментов цикла трикарбоновых кислот (дегидрогеназ пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот), а также транскетотазы (участвующей в использовании глюкозы в пентозном шунте), в состав которых входит кокарбоксилаза — дифосфат тиамин. Поэтому при недостаточности тиамин нарушается использование глюкозы, падает образование АТФ, может снизиться сократительная деятельность миокарда, возникнуть сердечная аритмия; возрастет уровень пировиноградной и молочной кислот, т. е. разовьется метаболический ацидоз; снизится образование пищеварительных ферментов в желудочно-кишечном тракте, появится атония желудка и кишечника (из-за снижения синтеза ацетилхолина). В итоге у ребенка развиваются анорексия, плохие весовые прибавки, вплоть до гипотрофии, нарушения функции желудочно-кишечного тракта (атонические запоры или поносы, склонность к рвоте, срыгиванию из-за пилоростеноза), беспокойство, раздражительность, яркость слизистых, молочни-



ца, мышечная гипотония, в том числе мышц передней брюшной стенки (неравномерное выпячивание брюшной стенки), симптом «болтающейся» головы.

Дифосфат тиамин — кокарбоксилазу — вводят (внутривенно в дозе 10—15 мг/кг вместе с 5 % раствором глюкозы, но можно ввести и внутримышечно) новорожденному, находящемуся в состоянии гипоксии, а также при слабости сердечных сокращений, тахикардии сердца. Тиамин хлорид (или бромид) обычно назначают через рот (в суточной дозе 0,5—1 мг) детям с гипотрофией, нарушениями активности пищеварительных ферментов, атонией желудка и кишечника. При отсутствии кокарбоксилазы тиамин можно ввести внутримышечно (2,5 % раствор по 0,3—0,4 мл) или внутривенно. В последнем случае его надо вводить капельно. Это позволит избежать развития токсического действия тиамин, заключающегося в нарушении синаптической передачи нервного импульса, приводящего к нарушению функции дыхательных мышц, в том числе диафрагмы, к падению артериального давления.

Кокарбоксилазу и тиамин нельзя растворять вместе с фуросемидом (лазиксом), бензилпенициллином, пиридоксином, цианкобаламином, АТФ, аскорбиновой кислотой.

*Врожденные нарушения обмена витамина B<sub>1</sub>.* Подострая некротическая инфантильная энцефалопатия (синдром Лея) описана впервые в 1951 г. английским невропатологом D. Leigh. Она наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Суть дефекта обмена — торможение тиаминдифосфат-АТФ-фосфотрансферазы, а отсюда отсутствие тиаминтрифосфата в мозговой ткани, а также почти полное отсутствие пируваткарбоксилазы и из-за этого накопление в тканях и крови пировиноградной кислоты и лактата. Первые проявления заболевания могут быть у новорожденных: потеря аппетита, сонливость, повышенная восприимчивость к инфекциям, затруднения глотания и сосания, плохие прибавки массы тела, арефлексия, афония, спастичность, мышечная слабость, приступы апноэ, нистагм, офтальмоплегия, паралич верхнего века, нарушения сна, сонливость, глухота, исчезновение реакций зрачков на свет; в дальнейшем — атрофия зрительного нерва, слепота, утрата приобретенных навыков психомоторного развития (способности держать голову, сидеть, передвигаться и др.), судороги, паралич дыхания [Спиричев В. Б., Барашнев Ю. И., 1977]. Если диагноз установлен, то прибегают к очень большим дозам тиамин (внутрь до 1,5—2 г в день), глутамин (0,15 каждые 3 ч внутрь) и пиридоксин (0,1 в день — по 0,025 4 раза внутрь).

Тиаминзависимая форма болезни — «моча с запахом кленового сиропа» — также аутосомно-рецессивный синдром, заключающийся в нарушении окислительного декарбоксилирования валина, изолейцина и лейцина с накоплением их в мозге и снижением глутаминовой и гамма-аминомасляной кислот. Заболева-



ние гетерогенно как по характеру генетического дефекта, так и клинически; может проявляться во второй половине первой недели жизни (отказ от груди, приступы цианоза, ригидность мышц, мышечная гипертония, остановки дыхания, опистотонус, кома, клонические и тонические судороги). Заболевание диагностируют на основании обнаружения повышенного количества упомянутых аминокислот в крови и моче, но подозревают по специфическому запаху мочи и положительной реакции с треххлорным железом или с 2,4-динитрофенилгидразином. Лечение — диета с ограничением белка, содержащего разветвленные аминокислоты, и внутримышечное назначение тиамина по 50—100 мг в день [Спиричев В. Б., Барашнев Ю. И., 1977]. К тиамину чувствительны не все дети с лейцинозом.

**Гиповитаминоз В<sub>2</sub>.** Недостаточность рибофлавина у новорожденных может быть следствием: замедленного его всасывания из желудочно-кишечного тракта, усугубляющегося при различных энтеритах, назначении противомикробных средств (антибиотиков, сульфаниламидов), дисбактериозе; нарушения функции печени, когда недостаточно образуются флавиномононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД); ухудшения белкового обмена, когда недостаточно образуются белковые компоненты (апоферменты) тех ферментов, в которые должны войти в качестве коферментов ФМН и ФАД; при фототерапии детей с гипербилирубинемией.

Следствием гиповитаминоза В<sub>2</sub> являются нарушения дыхания и синтетических процессов в тканях, приводящие к гипотрофиям, нарушению функции канальцев почек, анемиям (рибофлавин необходим для синтеза эритропоэтина, глобина, сохранения тетрагидрофолиевой кислоты), снижению неспецифической резистентности к инфекциям (ухудшается фагоцитоз), ухудшению переваривающей способности кишечника, появлению поноса со зловонным запахом и пр.

Введение рибофлавина предотвращает возникновение названных явлений. Особое значение он имеет при лечении гипотрофий, гипохромных анемий, дисбактериоза (он необходим для жизнедеятельности нормальной кишечной флоры). Во всех этих случаях назначают сам рибофлавин в виде порошка в суточной дозе 1—2 мг.

При гипоксиях, связанных с нарушениями внешнего или тканевого дыхания, сердечной недостаточности, используют рибофлавин-монопнуклеотид, 0,05 % раствор которого вводят внутримышечно или внутривенно, обычно одномоментно, тоже в дозе 1—2 мг. Раствор этого препарата на свету инактивируется, поэтому при необходимости вводить капельно флакон надо обернуть черной бумагой.

**Гиповитаминоз РР.** Несмотря на образование никотиновой кислоты из триптофана (при наличии достаточных количеств пиридоксина — витамина В<sub>6</sub> — в организме), все же гиповита-



миноз РР у новорожденных может возникнуть из-за: стерильности кишечника (поскольку витамин образуется микрофлорой), нарушений всасывания из кишечника при энтеритах, назначении антибиотиков, избытке лейцина в пище; нарушения функции печени, когда снижено образование НАД и НАДФ; нарушений белкового обмена, ограничивающих образование белковых частей молекул различных дегидраз, в состав которых входят НАД и НАДФ.

Следствием гиповитаминоза у новорожденных может быть ухудшение функции желудочно-кишечного тракта, приводящее к поносу. Введением препаратов никотиновой кислоты его можно ликвидировать в течение 24 ч. У грудных детей с гиповитаминозом РР могут также быть афтозный или язвенный стоматит, «лакированный» — со сглаженными сосочками — язык, склонность к атоническим состояниям желудка и кишечника (метеоризм), задержка прибавок массы тела, сухость кожи.

Никотиновую кислоту используют при лечении новорожденных с гипотрофиями, особенно связанными с перенесенными инфекциями. Поскольку никотиновая кислота (но не ее амид) освобождает в тканях гистамин и активирует систему кининов, то она улучшает микроциркуляцию в тканях, что используют при наличии сосудистых нарушений и гипоксии. Никотиновая кислота активирует фибринолитическую систему, поэтому ее назначают при наличии фибриновых тромбов, при ДВС-синдроме.

Вводят обычно никотиновую кислоту или ее амид через рот в дозе 2—3 мг.

**Гиповитаминоз В<sub>5</sub>.** Недостаточность пантотеновой кислоты обычно является следствием малого ее содержания в женском и коровьем молоке. Но может быть нарушение ее всасывания из кишечника при энтеритах и приеме антибиотиков. К тому же у новорожденных нарушено и использование пантотеновой кислоты на построение КоА, видимо, в результате незрелости соответствующей ферментной системы (немного помочь в этом процессе может витамин В<sub>6</sub>). В результате у ребенка в плазме крови может быть более высокая концентрация пантотеновой кислоты (40,5—63 нмоль/л), чем у детей 1—2 лет (18 нмоль/л) и старше (12,1—14,4 нмоль/л). Однако эти показатели не характеризуют насыщенность организма витамином, поскольку он не используется на построение КоА.

Явных признаков гиповитаминоза В<sub>5</sub> у новорожденных нет. Однако назначение пантотеновой кислоты способствует активности КоА, проявляющейся в транспорте остатков органических кислот, особенно уксусной кислоты — ацетата, используемого для синтеза стероидных гормонов, холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, АТФ, ацетилхолина и пр.

Введение пантотеновой кислоты (в виде 20 % раствора пантотената кальция внутримышечно по 0,3 мл 2 раза в день или по 0,05 г 1—3 раза внутрь) улучшает всасывание ионов калия

из кишечника  
шает перист  
вует ликвид  
коллагена  
витамина  
лактически  
биотиков.

Гиповита  
ем недостат  
жизни, если  
количеств  
ся неукроти  
Как уже ска  
лика, поско  
в состав бол  
щих в белко

Гиповита  
подавления  
ния кипячен  
пище.

Пиридок  
лот из кише  
переаминиро  
нокислот, с  
влиянием пр  
ваний (вход  
А, превраще  
в ЦНС) в  
ния в ЦНС  
щий против  
Этот витами  
кратительно

При гип  
кожных пок  
цитарная а  
шенная воз

В связи  
потрофий у  
рождении, м  
ясной этиол  
сердечных с

Обычно  
сти от соде  
или тяжелос  
но в более  
нии 5—7 д  
температуре ес  
у детей гру



из кишечника, что препятствует развитию гипокалиемии; улучшает перистальтику и устраняет атонию кишечника; способствует ликвидации метаболического ацидоза, активизирует синтез коллагена и усиливает профилактическое и лечебное действие витамина D при рахите. Может несколько уменьшить (профилактически) ототоксическое действие аминогликозидных антибиотиков.

**Гиповитаминоз В<sub>6</sub>** у новорожденных может быть следствием недостаточности витамина еще в период внутриутробной жизни, если беременная женщина не получала необходимых его количеств. Проявлениями гиповитаминоза у беременных являются неукротимая рвота и другие симптомы раннего токсикоза. Как уже сказано, потребность плода в этом витамине очень велика, поскольку он, превращаясь в пиридоксальфосфат, входит в состав большого числа разнообразных ферментов, участвующих в белковом обмене.

Гиповитаминоз у новорожденных может быть следствием подавления микрофлоры кишечника антибиотиками, кормления кипяченым молоком, повышенного содержания белка в пище.

Пиридоксин необходим для активного всасывания аминокислот из кишечника, транспорта их из кровеносного русла в ткани, переаминирования, дезаминирования, декарбоксилирования аминокислот, синтеза белков, в частности сидерофилина; под его влиянием происходит синтез пуриновых и пиримидиновых оснований (входящих в состав нуклеиновых кислот), гема, коэнзима А, превращение глутаминовой кислоты (медиатора возбуждения в ЦНС) в гамма-аминомасляную кислоту (медиатор торможения в ЦНС), превращение триптофана в серотонин (обладающий противосудорожным действием) и в никотиновую кислоту. Этот витамин поддерживает нормальную активность печени, сократительную деятельность миокарда и пр.

При гиповитаминозе у новорожденных могут быть сухость кожных покровов, шелушение, гипотрофия, гипохромная микроцитарная анемия, сниженная резистентность к инфекции, повышенная возбудимость ЦНС, склонность к судорогам.

В связи с этим пиридоксин следует включать в терапию гипотрофий у недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении, новорожденных детей с анемиями, с судорогами неясной этиологии, при недостаточности функции печени, слабости сердечных сокращений.

Обычно его назначают через рот по 0,5—2 мг (в зависимости от содержания белка в пище) в сутки. При наличии судорог или тяжелой анемии его вводят внутримышечно или внутривенно в более высоких дозах — 10—100 мг/кг в день на протяжении 5—7 дней, а затем переходят на поддерживающие дозы. В литературе есть рекомендации применения больших доз витамина у детей грудного возраста. Д. Н. Попова (1964) назначала при



гипотрофиях витамин  $B_6$  внутрь или внутримышечно в дозе 40—80 мг в сутки в течение 15—21 дня под контролем реакции мочи с хлорным железом. Положительная реакция (зеленое окрашивание) указывает на наличие ксантуреновой кислоты — дефицит витамина  $B_6$ , а значит, на целесообразность продолжения лечения. Небезынтересно отметить, что у большинства обследованных ею женщин, кормящих грудью и имеющих ребенка с анемией или гипотрофией, Д. Н. Попова также обнаруживала дефицит витамина  $B_6$ .

Пиридоксин химически несовместим с тиамином (витамином  $B_1$ ), цианокобаламином (витамином  $B_{12}$ ). Введение пиридоксина в вену должно быть медленным, быстрая инъекция может вызвать судороги.

*Врожденный пиридоксинзависимый судорожный синдром.* Впервые заболевание описано А. Hunt и соавт. (1954): у новорожденного через 2 ч жизни появились тонико-клонические судороги, которые удалось купировать назначением больших доз пиридоксина. Предыдущий ребенок в семье погиб на 2-е сутки жизни от судорожного синдрома, развившегося через 4 часа после рождения.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлено резким снижением активности декарбоксилазы глутаминовой кислоты — пиридоксальзависимого фермента, катализирующего образование гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — тормозного медиатора в головном мозге.

Клиническая картина развивается в первые часы и дни жизни: повышенная двигательная возбудимость, дрожание глаз, гиперчувствительность при прикосновениях и резких звуках, раздраженный, резкий крик, тонико-клонические судороги с обильным слюнотечением, приступы цианоза, апноэ [Спиричев В. Б., Барашнев Ю. И., 1977].

Лечение обычными противосудорожными средствами неэффективно, тогда как прием внутрь пиридоксина в дозах от 10 до 80 мг в день не только полностью устраняет судорожные явления, но и при своевременно начатой терапии обеспечивает нормальное психомоторное развитие ребенка [Спиричев В. Б., Барашнев Ю. И., 1977].

**Витамин  $B_{12}$**  (цианокобаламин). Ребенок рождается с небольшими запасами цианокобаламина в печени, образовавшимися за счет его поступления из организма матери. Чем более недоношен ребенок, тем меньше у него запасы этого витамина. Образуется он микрофлорой кишечника, который у новорожденного в первый день жизни еще стерилен. В зрелом молоке матери содержание цианокобаламина очень небольшое (см. табл. 23). Недостаток витамина  $B_{12}$  может развиваться и при дефиците фолевой кислоты (витамина  $B_9$ ), когда нарушается нормальная структура и функция слизистой оболочки кишечника, реабсорбция цианокобаламина, выделяющегося с желчью в просвет тон-



кого кишечника. К тому же у новорожденных высока потребность в этом (как и в других) витамине. О недостатке витамина В<sub>12</sub> судят по повышенному выведению с мочой метилмалоновой кислоты (более 3 мг в сутки).

Витамин В<sub>12</sub> в организме превращается в кофактор ДБК (диметил-бензимидазолил-дезоксиаденозил-кобамид), который входит в состав различных восстанавливающих ферментов, содержащих, помимо названного кофактора, апоферментную (белковую) часть. При дефектах белкового обмена синтез апоферментов нарушается, и тогда, даже при наличии цианокобаламина, в организме развивается недостаточность ферментов, в состав которых должен был войти названный витамин. Такая ситуация нередко наблюдается у недоношенных новорожденных и у детей с низкой массой тела при рождении.

Кофермент ДБК входит в состав редуктаз, переводящих фолиевую кислоту (витамин В<sub>9</sub>) в ее активные формы — дигидрофолиевую и тетрагидрофолиевую кислоты (необходимые для синтеза нуклеиновых кислот и белков, для деления клеток, в том числе клеток красной и белой крови). Кофермент ДБК необходим для активности сульфгидрильных групп в различных белках и ферментах, например в КоА (участвующем во многих обменных процессах, в том числе в липидном обмене), глутатионе (трипептид, предупреждающий гемолиз эритроцитов); кофермент ДБК необходим также для превращения метилмалоновой кислоты в янтарную (входящую в состав липидной части миелина), для превращения гомоцистеина в метионин (являющийся донатором метильных групп для синтеза разнообразных соединений, в частности ацетилхолина).

Таким образом, возможность гиповитаминоза витамина В<sub>12</sub> у новорожденного вполне реальна, а потребность в нем велика, она особенно возрастает в период стрессорных ситуаций, что приводит к появлению признаков недостаточности витамина. Гиповитаминоз может заключаться в нарушениях кроветворения, синтеза миелина и ацетилхолина, а следовательно, в нарушениях развития функции периферической и центральной нервной системы; гипотрофии.

Назначают его новорожденным, особенно недоношенным, по 30—50 мкг (5—8 мкг/кг) внутримышечно через день; на курс — 8—10 инъекций. К. А. Семенова и Н. М. Махмудова (1979) считают, что дозу витамина В<sub>12</sub> для новорожденных с церебральной патологией целесообразно увеличить до 100—300 мкг на инъекцию, но такие дозы следует назначать с осторожностью, так как из-за высокого количества кобальта они могут вызвать угнетение функции щитовидной железы.

Для достижения более быстрого эффекта применяют уже готовый кофермент ДБК-кобамид. Его вводят тоже внутримышечно в дозе 0,25 мг/кг на протяжении 2—3 нед ежедневно [Frank K., Dobos A., 1977].



**Витамин В<sub>15</sub>** — пангамовая кислота — является донатором метильных групп, используемых в организме для синтеза холина, метионина, креатина, катехоламинов, стероидных гормонов и пр. Синтезированный с помощью пангамовой кислоты холин тоже является донатором метильных групп, но, кроме того, он входит в состав ацетилхолина — основного медиатора нервных импульсов. Холин входит и в состав фосфолипидов (лецитина, сфингомиелина), являющихся компонентами многих тканей, в том числе липидов мозговой ткани. Сама пангамовая кислота активизирует дыхательные ферменты тканей, в частности сукцинатдегидрогеназу, и этим способствует сохранению функций тканей в условиях гипоксии.

Из сказанного следует, что назначение пангамовой кислоты в острый период гипоксии улучшает функции мозговой ткани (и других органов и тканей), а в период восстановления облегчает нормализацию обмена, структуры и функции мозга ребенка. К сожалению, пока нет клинических наблюдений, выполненных с необходимым контролем, которые бы четко показали эффективность названного витамина у новорожденных, перенесших гипоксию или другую патологию ЦНС в родах.

Назначают ее в виде кальциевой соли, выпускаемой в таблетках (по 50 мг). Суточную дозу новорожденным (1 таблетка) делят на 3 приема через рот; курс лечения обычно длится 20—30 дней.

## Глава 11. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Кровоизлияния и кровотечения — широко распространенные симптомы различных заболеваний новорожденных. Они развиваются у 2,2 % всех детей. Среди новорожденных, нуждающихся в интенсивной терапии, геморрагические расстройства диагностированы в 16 % случаев [Woods W. et al., 1979]. На секции распространенные геморрагии находят у 40—50 % новорожденных. Особенно склонны к ним недоношенные дети. По данным компьютерной томографии, внутрижелудочковые и другие внутричерепные геморрагии диагностируют у 38—43 % недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500,0.

**Гемостаз**, т. е. остановка кровотечения, возникающего при повреждении сосудистой стенки, осуществляется за счет одновременной активации и тесного взаимодействия трех звеньев: сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного (плазменного). Особую роль в этом процессе играют тромбоциты, которые называют дежурными, сторожевыми участниками гемостатического процесса.



Обнажившийся коллаген поврежденного сосуда активирует специфические рецепторы, локализованные на поверхности мембраны тромбоцита (аналогичный эффект могут вызвать: адреналин через  $\alpha$ -адренорецепторы, серотонин, аденозиндифосфат — АДФ, тромбин). С возбужденных рецепторов сигнал поступает вглубь тромбоцита, где немедленно снижается активность адениловой циклазы и повышается активность гуаниловой циклазы. В результате в тромбоците падает содержание циклического АМФ (цАМФ) и повышается уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Итогом изменения их уровня является повышение в тромбоците концентрации свободных ионов кальция, которые активируют фосфолипазу  $A_2$ , что приводит к освобождению из фосфолипидов мембран тромбоцита, арахидоновой кислоты и к экстружии (активному выбросу, освобождению) содержащихся в гранулах тромбоцитов серотонина, АДФ и других факторов, способствующих адгезии и агрегации других тромбоцитов.

Арахидоновая кислота, освободившаяся из фосфолипидов, под влиянием циклооксигеназы превращается в эндоперекиси, а они в тромбоксан  $A_2$  ( $TxA_2$ ) и в некоторые простагландины ( $ПГЕ_2$ ,  $ПГФ_{2\alpha}$ ,  $ПГД$ ). Основное значение имеет  $TxA_2$  — сосудосуживающий агент, способный вызвать спазм поврежденного сосуда и, к тому же, являющийся мощным агрегантом.  $TxA_2$  воздействует на соседние тромбоциты, повышая в них образование цГМФ и уровень свободного кальция, чем и приводит к агрегации тромбоцитов. «Освобожденные» из тромбоцитов серотонин и АДФ также воздействуют на мембраны тромбоцитов, запуская в них вышеуказанные процессы, приводящие к образованию тромбоцитарного тромба. В поврежденном сосуда тоже происходят активация фосфолипазы  $A_2$  и освобождение арахидоновой кислоты из мембран эндотелиальных клеток, из которой (после этапа эндоперекисей) под влиянием специальной циклооксигеназы образуется простагландин  $I_2$  ( $ПГI_2$ ), названный простациклином. Простациклин и его активный и более стойкий метаболит 6-кето- $ПГЕ_2$  вызывают эффекты, противоположные  $TxA_2$ . Они расширяют сосуды и снижают агрегацию и адгезию тромбоцитов.

Нормальное соотношение активности  $TxA_2$  и простациклина обеспечивает, с одной стороны, образование тромбоцитарного тромба и прекращение кровотечения, а с другой — ограничивает чрезмерное тромбообразование, нарушения микроциркуляции и сохраняет нормальное число тромбоцитов в циркулирующей крови.

Известно, что тромбоциты необходимы для поддержания прочности капилляров и предотвращения избыточной проницаемости сосудистой стенки. Они выполняют ангиотрофическую функцию: за сутки эндотелий сосудов поглощает  $25-35 \cdot 10^9$ /л тромбоцитов (примерно 10—15 % их общего количества в цир-



кулирующей крови). Эндотелиальные клетки, лишенные ангиотрофических влияний тромбоцитов, подвергаются дистрофии, и через их цитоплазму начинают проникать в ткани эритроциты. Так развиваются петехии — внутрикожные и, вероятно, иной локализации геморрагии.

Упомянутый процесс этот очень быстрый, развивается в течение нескольких минут.

При крупном повреждении сосуда возрастает роль коагуляционного (фибринового) тромба, для образования которого необходимы плазменные факторы свертывания крови. Травма сосудистой стенки активирует XII фактор и образование кининов, способствующих тромбообразованию. Одновременно из тканей поступают тканевые тромбопластины, также активирующие процессы образования фибринового тромба. Особое значение здесь имеет тромбин (протеолитический фермент), превращающий фибриноген в фибрин-мономер, способный к спонтанной полимеризации.

Тромбин активирует и XIII фактор, под влиянием которого происходит стабилизация фибринового тромба. Вместе с тем тромбин воздействует на протромбин, превращая его в протромбин, способный освобождать из тучных клеток гепарин — антикоагуляционный фактор.

Итак, повреждение сосудистой стенки ведет к сужению сосуда, агрегации и адгезии тромбоцитов и к образованию фибринового тромба. В нормальных условиях это ограничивается местом повреждения сосуда, и активность всех компонентов свертывающей и антисвертывающей систем в остальной крови не нарушается.

Если же соотношение между этими системами нарушено, развивается патология, проявляющаяся либо в геморрагиях, либо в повышении тромбообразования, либо в одновременном развитии этих нарушений, например при рассеянном внутрисосудистом свертывании крови (РВСК). При РВСК одновременно отмечают и образование тромбов (преимущественно в мелких сосудах), нарушающих микроциркуляцию и усугубляющих гипоксию тканей, и возникновение геморрагий либо в виде петехий, либо в виде более тяжелых геморрагий в кишечнике, в местах инъекций на коже и пр.

Геморрагические явления у новорожденных могут развиваться в связи с недостаточной активностью и быстрой истощаемостью факторов свертывающей системы крови.

*Физиологические особенности гемостаза у новорожденных.* Прежде всего обращает внимание сниженная способность тромбоцитов у новорожденных, особенно у недоношенных, к агрегации и адгезии, т. е. недостаточен самый первый, начальный компонент гемостаза. К тому же у новорожденных повышена проницаемость и хрупкость сосудистой стенки. У них низки уровни зависимых от витамина К факторов (II, VII, IX, X),

участвующий  
3 дня жизни  
в первые час  
гиперкоагуля  
стью компо  
У отдель  
на К факто  
но. Это явл  
родов непря  
антагонист  
барбитала,  
за беремен  
фона; нару  
энтеропатия  
дисбактерио

У детей,  
сней, помим  
отмечают с  
ного предш  
та — фактор  
У этих же д  
гезивно-агр  
нищаемость  
щей систем

Из сказ  
ворожденны  
зависеть от

Недоста  
ния крови у  
ненном теч  
транзиторн  
et al., 1977

Несмотр  
новорожден  
риоде, ред  
перенесши  
бенно у д  
токсикоза,

В насто  
денных с р  
у которых  
и «больны  
вается на  
дения.

Расс  
I. Гемо  
II. Насл  
III. Тром



участвующих в образовании фибринового тромба. В первые 2—3 дня жизни возможно их дальнейшее снижение. Вместе с тем в первые часы и дни жизни у новорожденных отмечают явления гиперкоагуляции, что может быть связано с низкой активностью компонентов фибринолитической системы.

У отдельных новорожденных уровень зависящих от витамина К факторов свертывания крови может быть ниже, чем обычно. Это является следствием назначения матери незадолго до родов не прямых антикоагулянтов (дикумарина, фенилина) — антагонистов витамина К, ацетилсалициловой кислоты, фенобарбитала, а также результатом патологии плаценты, токсикоза беременных, протекающего на фоне низкого эстрогенного фона; нарушения всасывания витамина К в кишечнике при энтеропатиях и заболеваниях желчных путей у матери, при дисбактериозе.

У детей, родившихся от матерей с преэклампсией и эклампсией, помимо низкого уровня факторов, зависящих от витамина К, отмечают снижение концентрации фибриногена (I), плазменного предшественника тромбопластина (XI), фактора контакта — фактора Хагемана (XII), иногда проакцелерина (V). У этих же детей обнаруживают еще меньшую, чем обычно, адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, повышенную проницаемость сосудов и меньшую активность противосвертывающей системы.

Из сказанного следует, что геморрагическая болезнь у новорожденных может быть витамином К-дефицитной, а может не зависеть от недостаточности витамина К.

Недостаточность витамина К-зависимых факторов свертывания крови у здоровых новорожденных, родившихся при неосложненном течении беременности у матери, является следствием транзиторной недостаточности функции печени [Van Doorn J. et al., 1977; Cagini P. et al., 1979; Malia R. et al., 1980].

Несмотря на ряд особенностей системы гемостаза, здоровые новорожденные, нормально развивавшиеся в антенатальном периоде, редко имеют геморрагические расстройства. У детей же, перенесших в перинатальный период асфиксию, инфекцию, особенно у детей, рожденных женщинами с явлениями позднего токсикоза, геморрагические явления возникают часто.

В настоящее время принято выделять две группы новорожденных с расстройствами гемостаза: клинически здоровые дети, у которых кровоточивость — единственное отклонение от нормы, и «больные» новорожденные, у которых кровоточивость развивается на фоне какой-либо патологии в родах или после рождения.

*Расстройства гемостаза у клинически здоровых новорожденных*

- I. Геморрагическая болезнь новорожденных (первичная).
- II. Наследственные коагулопатии — гемофилия, афибриноземия и пр.
- III. Тромбоцитопенические пурпур:



- а) врожденные иммунопатологические: изоиммунная, трансиммунная;
- б) наследственные — транзиторная гипоплазия мегакариоцитарного ростка, амегакарицитоз без пороков развития и пр.

#### IV. Тромбоцитопатии:

- а) врожденные медикаментозные (при лечении матери в последние дни беременности салицилатами, карбенициллином, антидиабетическими препаратами типа сульфаниламочевина, мочегонными — гипотиазидом, фуросемидом);
- б) наследственные — Бернара — Сулье, Гланцманна и др.

#### *Расстройства гемостаза у «больных детей». Вторичная геморрагическая болезнь новорожденных*

- I. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).
- II. Тромбоцитопенический геморрагический синдром.
- III. Коагулопатический геморрагический синдром:
  - а) печеночного генеза;
  - б) результат дефицита витамина К при механических желтухах, энтеропатиях, кишечном дисбактериозе.
- IV. Изолированные кровоизлияния во внутренние органы без отклонений от нормы показателей коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

У клинически здоровых новорожденных обычно нарушено одно из звеньев гемостаза, а у «больных детей» — сразу несколько и даже все его звенья. Это может быть следствием и угнетения тромбоцитопоэза, и нарушения трофики сосудистой стенки, и поражения печени. Нарушения гемокоагуляции могут быть и следствием РВСК. По мнению большого числа педиатров, РВСК развивается у новорожденных гораздо чаще, чем диагностируется, т. е. у них возможно малосимптомное и даже бессимптомное ее течение. Считают даже, что все дети первых часов жизни имеют легкую форму внутрисосудистого свертывания крови [Jürgens H. et al., 1979], о чем свидетельствуют более высокие уровни практически всех факторов свертывания крови в пупочной вене, по сравнению с артерией, четкая тенденция к гиперкоагуляции цельной крови, наличие у части детей признаков активированного фибринолиза с обнаружением в крови продуктов деградации фибриногена и фибрина, ускоренный распад введенного фибриногена и пр.

Лечение геморрагических расстройств зависит от их причины, вида и тяжести.

Вместе с тем при любой кровоточивости у детей первых дней жизни показан витамин К — не прямой коагулянт, способствующий образованию фибриновых тромбов и снижающий повышенную проницаемость сосудистой стенки.

**Витамин К** — обобщенный термин для большой группы производных нафтохинона. Различают витамин К<sub>1</sub> — филлохинон, содержащийся в зеленых растениях, овощах; витамин К<sub>2</sub> — менахинон, продуцируемый кишечными бактериями, и синтетический витамин К<sub>3</sub> — менадион, его бисульфитное производное — **в и к а с о л** — пока наиболее широко используется в нашей стра-



не. Витамины  $K_1$  и  $K_2$  жирорастворимы. Известно несколько разновидностей витамина  $K_2$ , содержащих в боковой цепи от 1 до 12 и более изопреновых звеньев (входящих в боковую цепь коэнзима  $Q_{10}$ ). Синтетический витамин  $K_3$  растворим в воде [Яковлев Т. Н., 1981].

Для всасывания жирорастворимых (естественных) витаминов К необходимо поступление в кишечник жира, желчи, липазы поджелудочной железы. Для всасывания викасола эти факторы не нужны. Витамин  $K_1$  всасывается в тонком кишечнике, а витамины  $K_2$  и  $K_3$  — в толстом. После приема внутрь максимальная концентрация витамина  $K_1$  в крови взрослого человека отмечается через 2—8 ч, но эффект возникает уже через 30 мин. Викасол всасывается позднее, и его эффект начинается лишь через 2—3 ч (у взрослого). Замедленное развитие эффекта после введения викасола связано не только с его медленным всасыванием, но главным образом с тем, что эффект возникает не от самого викасола, а от образующихся из него филлохинона (витамина  $K_1$ ) и менахинона (витамина  $K_2$ ) в печени. Не весь викасол, попавший в печень, подвергается этим превращениям, а всего несколько процентов. Поэтому его эффект слабее, по сравнению с филлохиноном, и развивается позднее. Филлохинон и менахинон проникают в ядро клетки печени, где вызывают дерепрессию генов, в результате чего начинается синтез активных II, VII, IX и X факторов свертывания крови. Обнаружена и активация предшественников этих факторов в печени. Помимо факторов свертывания крови, витамин К необходим для синтеза в печени и иных белков, например альбуминов. В других тканях, в частности мышцах, под влиянием витамина К синтезируются различные белки, например миоальбумины; в сосудистой стенке образуются факторы, сохраняющие или поддерживающие нормальную эластичность и препятствующие ломкости сосудов. Витамин К входит в состав филлохинон-редуктазы, необходимой для регулирования окислительного фосфорилирования, синтеза АТФ, основного макроэрга, поставляющего энергию для всех функций организма.

У нас в стране основным препаратом витамина К является викасол. Новорожденным «высокого риска» (см. стр. 183) его назначают в виде 1 % раствора внутримышечно по 0,2—0,5 мл (т. е. по 2—5 мг). В большинстве случаев достаточно 1 инъекции, но при выраженных геморрагиях его вводят 2—3 дня подряд. Более длительные введения не рекомендуются, так как викасол медленно биотрансформируется в печени новорожденного, и может произойти его кумуляция. В этом случае, а также при однократном введении повышенных доз (более 10 мг) викасол, как производное нафтохинона (окислитель), может спровоцировать гемолиз эритроцитов и образование метгемоглобина. Такая опасность особенно велика у детей с гемолитической желтухой, поэтому им викасол противопоказан.



В СССР синтезирован аналог витамина  $K_1$  — фитоменадион, разрешенный к широкому клиническому применению. Этот препарат гораздо эффективнее, по сравнению с викасолом, и значительно менее токсичен. Его используют при лечении новорожденных с явлениями геморрагий, связанными с недостаточностью витамина К. Фитоменадион (конакион, мефитон) вводят 1 раз в сутки по 1—2 мг внутривенно либо по 2—5 мг внутримышечно в течение 3—4 дней. Он неопасен (в плане повышения гемолиза) даже у детей с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в эритроцитах.

**Лекарственные средства, применяемые для местной гемостатической терапии.** Названная терапия — необходимое звено в лечении геморрагий. При кровотечении из остатка пуповины необходима перевязка ниже места кровотечения, накладывание тампонов с гемостатической губкой или тромбином на кровоточащую ранку или на поврежденный участок кожи.

При внутричерепных кровоизлияниях показано охлаждение головы, лучше с помощью специальных аппаратов «Холод». При мелене назначают внутрь раствор тромбина, адроксона и эпсилон-аминокапроновой кислоты. Тромбин переводит фибриноген в фибрин; эпсилон-аминокапроновая кислота способствует сохранению его активности, так как является ингибитором фибринолиза (блокируя активатор профибринолизина, она препятствует превращению профибринолизина в фибринолизин); адроксон понижает проницаемость сосудистой стенки и повышает агрегацию тромбоцитов (так как активирует адренорецепторы на поверхности их мембран). Ампулу сухого тромбина (0,01 г) растворяют в 50 мл 5 % раствора эпсилон-аминокапроновой кислоты, добавляя 1 мл 0,025 % раствора адроксона. Полученный раствор дают по чайной ложке 3—4 раза в день. Детей с меленой кормят сцеженным, охлажденным до комнатной температуры грудным молоком. При начинающемся отечно-геморрагическом синдроме легких хороший эффект оказывает дыхание с постоянным положительным давлением в воздухоносных путях (по системе Грегори либо Мартина — Буйера и др.). Если геморрагическая болезнь у клинически здоровых новорожденных не осложнена, то других лечебных мероприятий, кроме названных, обычно не нужно.

Обильное или рецидивирующее кишечное кровотечение требует гемотрансфузии свежей гепаринизированной крови (10—15 мл/кг) или вливания плазмы (в той же дозе). Гемостатическое действие свежей крови гораздо лучше, чем консервированной. Хороший гемостатический эффект возникает от вливания протромбинового комплекса PPSB, который содержит в 6—10 раз большую концентрацию протромбина (Р), проконвертина (Р), X (S) и IX (B) факторов, чем в плазме здоровых доноров. Этот препарат назначают в дозе 15—30 ЕД/кг. Внутривенная инфузия крови или плазмы необходима не только для



остановки кровотечения, но и для профилактики постгеморрагического шока, который может возникнуть у новорожденных после острой потери 10—15 % объема циркулирующей крови, составляющей у них около 85 мл/кг.

При кровоточивости у больного гемофилией А показано введение антигемофильной плазмы в дозе 10—15 мл/кг или криопреципитата по 5—10 ЕД/кг. Учитывая короткий период полужизни VIII фактора (около 6—8 ч), вливания повторяют до стойкой остановки кровотечения. При гемофилии В вводят PPSB или плазму в указанных выше дозах.

**Лекарственные средства, применяемые при лечении тромбоцитопенических пурпур.** При иммунопатологических пурпурах детей кормят донорским грудным или пастеризованным материнским молоком в течение 2—3 нед, а затем начинают прикладывать к груди, контролируя количество тромбоцитов в периферической крови ребенка.

Если у больного с тромбоцитопенической пурпурой имеется лишь кожный геморрагический синдром, то ему назначают комплекс фармакологических средств, подавляющих фибринолиз и активирующих агрегацию тромбоцитов: прежде всего ингибитор фибринолиза эpsilon-аминокапроновую кислоту — внутрь в однократной дозе 0,05 г/кг, повторяя ее 4 раза в день; адроксон, повышающий адгезию и агрегацию тромбоцитов, — внутримышечно по 0,5 мл 0,025 % раствора 1 раз в день. Одновременно таким детям рекомендуют назначать вещества, снижающие проницаемость сосудов: рутин (витамин Р) по 0,005—0,01 3 раза в день и этамзилат (дицинон) по 0,05 3 раза в день, оба через рот. При необходимости получить более выраженный и быстрый эффект этамзилат (дицинон) лучше вводить внутривенно (по 1 мл 12,5 % раствора), при этом гемостатическое действие отмечается уже через 5—15 мин. Из желудочно-кишечного тракта он всасывается медленно и с неодинаковой скоростью у разных детей, поэтому эффект развивается медленно. Пероральный путь введения используют для поддерживающей терапии.

При обильной кожной пурпуре, особенно сочетающейся с кровоточивостью слизистых оболочек, новорожденным показаны внутривенные вливания 5 % раствора epsilon-аминокапроновой кислоты (в тех же дозах, что и внутрь), глюкокортикоиды. Последние тормозят иммунопатологические процессы, приводящие к повреждению сосудистой стенки; к тому же они тормозят образование серотонина, гистамина, активирование системы кининов и образование простагландинов, т. е. эндогенных факторов, повышающих проницаемость сосудистой стенки. В связи с этим уменьшается процесс экссудации. Однако к назначению глюкокортикоидов надо относиться осторожно, так как они могут уменьшить и образование тромбосанов в тромбоцитах, что затормозит процесс их агрегации. Обычно назначают



преднизолон внутрь или внутримышечно в суточной дозе 1,5—2 мг/кг.  $\frac{3}{4}$  этой дозы вводят утром, а оставшуюся  $\frac{1}{4}$  — днем.

Если у больного с выраженной кровоточивостью количество тромбоцитов в периферической крови  $10 \cdot 10^9/\text{л}$  или менее, то показано внутривенное вливание одной дозы тромбоцитной массы (1 доза — 30—50 мл концентрата тромбоцитов, содержащего от 0,5 до  $1,5 \cdot 10^{11}$  тромбоцитов, т. е. 70—80 % их содержания в 450 мл свежей крови).

При изоиммунных пурпурах переливание тромбоцитной массы малоэффективно, так как подавляющее большинство доноров имеют  $\text{PLA}_1$ -антиген, антитела к которому, полученные ребенком от матери, и вызвали пурпуру. Появились сообщения об успешном лечении тяжелых форм изоиммунной пурпуры тромбоцитной массой, полученной от матери, или заменными переливаниями материнской крови (при условии ее совместимости по АВ0 и резус-антигенам эритроцитов) [Vain N., Bedros A., 1979]. Спленэктомия у новорожденных с тромбоцитопеническими пурпурами неэффективна.

При вторичном геморрагическом синдроме, т. е. при кровоточивости у «больных» детей, основным в лечении является устранение причинного фактора или по крайней мере активная, рациональная терапия, направленная на основные патогенетические механизмы, приведшие к геморрагии. Речь идет о борьбе с инфекцией, гипоксией, патологическим ацидозом, артериальной гипотонией.

При гемостатической терапии следует учесть, что нарушения гемостаза у таких детей комплексные, поэтому лечение должно быть многогранное. Этим детям необходимо введение препаратов витамина К; при тяжелом геморрагическом синдроме — переливание свежей гепаринизированной крови. Этой терапии достаточно при коагулопатиях печеночного генеза или локальных кровоизлияниях без ДВС. При тромбоцитопениях без ДВС тактика лечения такая же, как и у здоровых детей с тромбоцитопенической пурпурой.

При геморрагиях, возникших из-за нарушения функции тромбоцитов, нельзя назначать лекарственные средства, препятствующие агрегации кровяных пластинок: салицилаты, индометацин, анальгин, гипотиазид, фуросемид, карбенициллин, сульфаниламиды, диазепам, хлордиазепоксид (элениум, либрий), дифенин и пр.

**Лекарственные средства, применяемые при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС).** ДВС — опасная для жизни новорожденного ребенка патология. Она нередко возникает на фоне тяжелого синдрома дыхательных расстройств, септического шока (с явлениями гипотензии); может быть следствием попадания амниотической жидкости, плацентарного тромбопластина в кровоток ребенка. Провоцируют ДВС генерализованная или локальная активация механизмов свер-



тывающей системы крови, в большинстве случаев, связанные с системной циркуляцией тромбина. Увеличивают опасность возникновения ДВС повреждения сосудистой стенки при травмах и повышение ее проницаемости, способствующие переходу менее опасного явления — внутрисосудистого свертывания крови — в ДВС-синдром, особенно у новорожденных [Зубаиров Д. М., 1978; Балуда В. П. и др., 1980; Уиллоуби М., 1981].

Циркулирующий в крови тромбин приводит к превращению фибриногена в фибрин, использованию имеющихся прокоагулянтов, тромбоцитопении и к вторичной активации фибринолитической системы. Это и является причиной одновременного возникновения и тромбоза, и кровоточивости. У разных больных степень этих нарушений может быть неодинаковой. Если потребление прокоагулянтов и тромбоцитов меньше их продукции, то речь идет о компенсированной, часто не выявляемой форме ДВС. Если же потребление названных факторов больше их продукции, то возникает декомпенсированная форма ДВС разной тяжести. Появляются множественные петехии, нередко сливающиеся друг с другом, кровоизлияния на месте инъекций, тяжелые кровотечения из желудочно-кишечного тракта.

Лечение при ДВС должно состоять из: а) восстановления или улучшения функции сосудистой стенки, поврежденной гипоксией; б) предупреждения и устранения образования фибриновых и тромбоцитарных тромбов.

Для этой цели необходима борьба с гипоксией, гипоксемией: устранение нарушенной проходимости дыхательных путей, кислородотерапия и пр., корригирование патологического ацидоза, гипотензии, сердечной недостаточности, измененных реологических свойств крови, профилактика и устранение инфекции.

Из средств, предотвращающих образование фибриновых тромбов, в основном применяют гепарин, а для профилактики повышенной агрегации тромбоцитов — дипиридамол.

Гепарин — объединяющее название группы кислых мукополисахаридов, представляющих собой полимеры, состоящие из разного числа мономеров. Сами мономеры отличаются друг от друга по числу входящих в них компонентов (глюкозамина, глюкуроновой кислоты) и особенно остатков серной кислоты, придающих отрицательный заряд молекуле. Этот заряд имеет решающее значение для влияния гепарина на систему гемокоагуляции. Введение основных веществ (протамина, толуидинового синего) немедленно устраняет антикоагулянтный эффект гепарина, что используют для ликвидации последствий его передозировки.

Гепарин является веществом, легко образующим комплексные соединения с различными биологически активными веществами, прежде всего с факторами свертывающей и антисвертывающей систем крови. Он образует комплексы: а) с антитромбином III (альфа-2-глобулином, синтезируемым в печени),



который является кофактором гепарина; в результате нарушается активация X фактора и его влияние на перевод протромбина в тромбин; б) с тромбином, этим он снижает его активность и увеличивает захват и инактивацию тромбина в печени клетками РЭС; в) с фибриногеном, снижая его реакцию на тромбин; комплекс фибриногена с гепарином вызывает деполимеризацию нестабилизированного фибрина, т. е. приводит к неферментному фибринолизу; г) с XIII фактором, устраняя или ослабляя его способность стабилизировать фибринные тромбы [Кудряшов Б. А., 1975; Чазов Е. И., Лакин К. М., 1977].

Итогом действия гепарина является нарушение свертывания крови, предотвращение образования фибриновых тромбов и поглощения тромбоцитов, восстановление нормального уровня в крови фибриногена и других факторов коагуляционной системы крови. По уровню фибриногена в крови и судят об эффективности лечения гепарином. Здесь, однако, уместно отметить, что после отмены гепарина все временно заблокированные им факторы освобождаются из-под его тормозного влияния, что может привести к повышению коагуляции крови, поэтому отмена гепарина должна происходить постепенно.

Помимо влияния на свертывающую систему крови, гепарин может вызвать следующие эффекты [Чазов Е. И., Лакин К. М., 1977]: сосудорасширяющий (что может стать причиной гипотензии); диуретический; повышение проницаемости стенок альвеол и в связи с этим улучшение вентиляции в легких; антимикробный, связанный с увеличением воздействия антибиотиков на микроорганизмы. Существенное значение имеет его способность активировать липопротеиновую липазу, что используют для лучшего усвоения липидов при парентеральном питании недоношенных детей. Вместе с тем активированная липаза увеличивает содержание в крови неэстерифицированных жирных кислот. Они, а также сам гепарин, связываются с альбумином, увеличивая этим свободную фракцию билирубина [Wiegand U. et al., 1980]. Связывание гепарина с сурфактантом является причиной снижения активности этого липопротеина в легких. Гепарин способен связывать гистамин, адреналин, некоторые компоненты комплемента и пр. Большие дозы гепарина повышают проницаемость сосудов головного мозга, что может способствовать геморрагиям; угнетают адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов.

Вводят гепарин обычно внутривенно постоянно или прерывисто. Мы предпочитаем вводить его в микродозе от 2—5 до 10 ЕД/(кг·ч), но в литературе есть рекомендации использовать и более высокие дозы — 15—25 ЕД/(кг·ч) и больше. Их назначают преимущественно в тяжелых случаях с клиническими доказательствами продолжающегося тромбообразования, с нарушениями периферической циркуляции, в основном при гангренозно-некротических изменениях кожи, тромбозах сосудов почек.

Можно вводить  
300 ЕД/кг, Р  
деон Рихтер  
во флаконах  
5000 ЕД; 100  
Антикоагу  
на проявляет  
симптомный  
после введен  
и в различных  
тивация гепа  
чени, почках  
25—50 % ве  
менном ви  
М. McDo

ния гепарина  
и недоношен  
что у взро  
(63,3 мин),  
рожденных  
последнем  
1,88 мл/(кг  
· мин) у взр  
вавшее пред  
элиминации  
в состоянии  
скорость ин

Гепарин  
вания крови  
бопластинов  
тест). Если  
20—25 мин  
временно с  
у новорожд  
дефицит ан  
плазмы ре  
теолитичес  
а при афис  
ноген (150

Осложн  
дении выс  
с нарушен  
ной актив  
зирования  
личной л  
возрасте  
явиться  
(эритемат



Можно вводить гепарин и под кожу в суточной дозе 200—300 ЕД/кг, разделенной на 4—6 доз, через 4—6 ч (фирма «Гедеон Рихтер» в Венгерской Народной Республике выпускает его во флаконах по 5 мл, содержащих 25 000 ЕД, т. е. в 1 мл — 5000 ЕД; 100 ЕД — это 1 мг гепарина).

Антикоагулянтное действие введенного внутривенно гепарина проявляется через 10—20 мин и продолжается 2—6 ч, максимальный эффект развивается в конце 1-го — начале 2-го часа после введения. Гепарин обнаруживают не только в крови, но и в различных тканях; наибольшее количество — в легких. Инактивация гепарина происходит под влиянием гепариназы (в печени, почках) и антигепаринового фактора тромбоцитов ( $PF_4$ ). 25—50 % введенного гепарина выводится почками как в неизменном виде, так и в виде деполимеризованных фрагментов.

М. McDonald и соавт. (1981) сравнили период полувыведения гепарина из плазмы крови и его клиренс у взрослых людей и недоношенных новорожденных детей. Авторы обнаружили, что у взрослых период полувыведения гепарина больше (63,3 мин), чем у недоношенных (35,5—41,6 мин), т. е. у новорожденных детей он скорее исчезает из крови и организма; о последнем свидетельствует и больший его клиренс: 1,37—1,88 мл/(кг·мин) у недоношенных по сравнению с 0,43 мл/(кг·мин) у взрослых. Эта работа подтверждает и ранее существовавшее представление о равной и даже более высокой скорости элиминации гепарина из организма новорожденных, особенно в состоянии гипоксии и ацидоза, так как в условиях ацидоза скорость инактивации гепарина возрастает.

Гепаринотерапию проводят, контролируя состояние свертывания крови (протромбиновое, тромбиновое и частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов, этаноловый тест). Если время свертывания венозной крови возрастает до 20—25 мин, то дозу гепарина необходимо снизить вдвое. Одновременно с ним надо вливать свежую кровь или плазму, так как у новорожденных, особенно при ДВС-синдроме, имеет место дефицит антитромбина III. До гемотрансфузии или трансфузии плазмы ребенку внутривенно капельно вводят ингибиторы протеолитических ферментов, например трасилол (500 ЕД/кг), а при афибриногенемии или резкой фибриногенопении — фибриноген (150 мг/кг внутривенно капельно).

Осложнения при гепаринотерапии возникают либо при введении высоких доз, либо из-за кумуляции препарата у детей с нарушенной выделительной функцией почек или с пониженной активностью РЭС печени. Основными признаками передозировки гепарина у новорожденных являются геморрагии различной локализации и степени. Других осложнений в этом возрасте мы не видели, хотя у более старших детей могут появиться лихорадка, кожные сыпи аллергического характера (эритематозная, уртикарная, папулезная) и некоторые другие



нежелательные явления. После того, как мы перешли на минидозы гепарина (2—10 ЕД/(кг·ч), не было и геморрагических осложнений.

Усиление геморрагического синдрома на фоне гепаринотерапии (возникновение массивных экхимозов, гематом, появление массивной гематурии) служит показанием к применению антагонистов гепарина. Основным из них является протамина сульфат. Его в виде 1 % раствора вводят внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида. Доза препарата — 1 мг на 1 мг (т. е. на 100 ЕД) гепарина, введенного 30—60 мин назад. Если после введения гепарина прошло больше времени, то дозу протамина надо уменьшить, так как произошла уже элиминация существенной доли введенного количества гепарина. При необходимости протамина сульфат можно вводить повторно. Антагонистом гепарина является и толуидиновый синий, вводимый внутривенно в однократной дозе 1—2 мг/кг, разведенной в изотоническом растворе натрия хлорида.

Назначению гепарина при ДВС должно предшествовать и постоянно проводиться лечение, направленное на устранение причин, вызвавших названную патологию. Один гепарин не способен ликвидировать нарушения свертывания крови. Неэффективен он и в период I и II стадий развития ДВС-синдрома у новорожденных, особенно в дозах 10—15 ЕД/(кг·ч) и выше. Это может быть связано с упомянутым выше явлением гиперкоагуляции, развивающимся после отмены гепарина [Зубаиров Д. М., 1978; Мямлина Г. А., 1979, и др.].

Если невозможно устранить первопричину развития ДВС-синдрома, то ряд авторов [Odievre M. et al., 1976; Gottuso M. et al., 1976, и др.] считают, что гораздо более эффективны у таких детей, с точки зрения профилактики и устранения ДВС, заменные переливания свежей гепаринизированной крови. Положительный эффект заменных гемотрансфузий может быть обусловлен их комплексным эффектом: удалением продуктов деградации фибриногена и фибрина, которые способны нарушить функцию сосудистой стенки и гемокоагуляцию, угнетать адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов; удалением поврежденных эритроцитов, улучшением реологических свойств крови, уменьшением тканевой гипоксии, сорбированием и удалением токсинов, образующихся в тканях при гипоксии, и микробных токсинов.

М Уиллоуби (1981) предваряет описание тактики лечения при ДВС-синдроме следующими, очень резонными, соображениями: «Прежде чем выбрать способ лечения, обычно гепарин, необходимо рассмотреть следующие вопросы: 1) создает ли ДВС опасность для больного из-за прогрессирующего тромбоза или неконтролируемого кровотечения? 2) продолжается ДВС или уже прекратилось? 3) страдает ли больной заболеванием, от которого можно выздороветь, если он будет защищен от по-

следствий Д  
они требуют  
Дипири  
нарушают аг  
способностью  
активность  
агрегационн  
мозит фосфо  
них высокую  
связанном со  
приводящих  
дипиридамо  
ционного фак  
Назначаю  
чаях — внутр  
2—3 приема.  
эффекту гепа  
тить возникн  
дамола не выз

Лекарстве  
кровоточивост  
гий у детей м  
риутробная г  
вины беремен  
стые расстро  
шенная берем  
24 ч до родо  
кровоточивост  
родившимся в  
ся от матерей  
мать получал  
непрямого де  
стр. 183) цел  
мин К (см. стр  
агрегацию тр  
способствующ  
тенат), вещес  
ки (рутин),  
эпсилон-амин  
гичная терап  
родами лекар  
ных (левоми  
тамин К (1  
механически  
тиков широк  
тании.

Детей, ро  
быстро выве  
7 и. в. ма



на мини-агических  
ринотера-  
оявление  
ию анта-  
ина суль-  
пельно в  
та — 1 мг  
0 мин на-  
емени, то  
уже эли-  
тепарина.  
ь повтор-  
й синий,  
г, разве-  
зовать и  
странение  
н не спо-  
Неэффек-  
ома у но-  
ыше. Это  
еркоагу-  
ов Д. М.,  
ия ДВС-  
ttuso M.  
вны у та-  
ия ДВС,  
ови. По-  
ет быть  
одуктов  
арушить  
ть адге-  
повреж-  
в крови,  
алением  
кробных  
лечения  
ображе-  
гепарин,  
дает ли  
ромбоза  
ся ДВС  
еванием,  
н от по-

следствий ДВС? Не всегда легко ответить на эти вопросы, но они требуют обсуждения в каждом отдельном случае».

Дипиридамо́л относится к числу препаратов, которые нарушают агрегацию и адгезию тромбоцитов. Это связано с его способностью угнетать аденозиндезаминазу и этим сохранять активность аденозина — антагониста чрезвычайно активного агрегационного фактора — АДФ. Кроме того, дипиридамо́л тормозит фосфодиэстеразу тромбоцитов, этим он поддерживает в них высокую концентрацию цАМФ, удерживающего кальций в связанном состоянии и препятствующего этим цепи явлений, приводящих к агрегации и адгезии тромбоцитов. Кроме того, дипиридамо́л потенцирует активность эндогенного антиагрегационного фактора — простациклина (ПГІ<sub>2</sub>).

Назначают дипиридамо́л внутримышечно, в экстренных случаях — внутривенно, в суточной дозе 5 мг/кг, разделенной на 2—3 приема. Его назначение способствует антикоагулянтному эффекту гепарина, позволяет снизить его дозу и этим предотвратить возникновение геморрагических осложнений. Сам дипиридамо́л не вызывает нежелательных эффектов.

**Лекарственные средства, применяемые для профилактики кровоточивости у новорожденных.** Для профилактики геморрагий у детей матерей, отнесенных в группы риска (тяжелая внутриутробная гипоксия плода, длительные токсикозы второй половины беременности, преэклампсия, эклампсия, сердечно-сосудистые расстройства с недостаточностью кровообращения, перенесенная беременность), используют введение роженице за 12—24 ч до родов 0,5 мл 1 % раствора викасола, что уменьшает кровоточивость у детей [Nathaway W., 1975]. Новорожденным, родившимся в состоянии асфиксии, или здоровым, но родившимся от матерей из вышеупомянутых групп риска, а также если мать получала в последние дни беременности антикоагулянты непрямого действия, ацетилсалициловую кислоту и пр. (см. стр. 183) целесообразно сразу же после рождения ввести витамин К (см. стр. 184). Им противопоказаны лекарства, снижающие агрегацию тромбоцитов (см. стр. 188) и показаны средства, способствующие этому процессу (адроксон, кальция пантотенат), вещества, понижающие проницаемость сосудистой стенки (рутин), этамзилат (дицинон), ингибитор фибринолиза — эпсилон-аминокапроновая кислота (дозы см. стр. 194). Аналогичная терапия целесообразна и при получении матерью перед родами лекарств, вызывающих тромбоцитопению у новорожденных (левомицетин, бутамид, хинин, хинидин, цитостатики). Витамин К (1 раз в неделю внутримышечно по 1 мг) показан при механических желтухах, применении массивных доз антибиотиков широкого спектра действия, полном парентеральном питании.

Детей, родившихся в асфиксии, необходимо максимально быстро вывести из состояния гипоксемии, патологического аци-



доза. У них надо предупредить развитие гипотонии, гипотермии. Названные мероприятия — важнейшие звенья профилактики геморрагий. Таким детям нередко одного витамина К мало, для профилактики геморрагий им нужны переливания свежей гепаринизированной крови, плазмы, гемостатические средства: рутин, адроксон, кальция пантотенат. Показана таким детям и эпислон-аминокапроновая кислота. Она не только тормозит процесс фибринолиза, но, блокируя протеолитические ферменты (активированные ацидозом), препятствует образованию брадикинина, а следовательно, предупреждает развитие гипотензии (шока) или уменьшает его выраженность. Для этой цели аминокaproновую кислоту вводят внутривенно в виде 5 % раствора в дозе 0,05—0,1 г/кг массы (т. е. по 1—2 мл 5 % раствора на 1 кг массы тела ребенка).

Специфической профилактики ДВС-синдрома у новорожденных не разработано. Попытки профилактического применения с этой целью гепарина (в общепринятых дозах) себя не оправдали.

Опыт работы Ленинградского городского центра реанимации новорожденных свидетельствует о целесообразности профилактического применения гепарина в дозе 2,5—4 ЕД/(кг·ч) (суточную дозу 60—100 ЕД/кг делят на 4 части и вводят либо внутривенно капельно, либо подкожно) по следующим показаниям: искусственная вентиляция легких, наличие катетеров в сосудах пуповины (и других сосудах), гнойно-септические инфекции, полное парентеральное питание.

## Глава 12. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

**Кортикостероиды.** К моменту рождения система гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников ребенка достаточно зрелая, и практически при любой патологии у новорожденных развивается стрессорная реакция. Исключение составляют дети с наследственными дефектами синтеза кортикостероидов, кровоизлияниями в надпочечники и тяжелыми повреждениями мозга. Однако дисфункция, гипофункция и истощение надпочечников легко возникают у недоношенных новорожденных и у детей, внутриутробно развивавшихся при тяжелой патологии у матери (эклампсия, пороки сердца с недостаточностью кровообращения, активный туберкулез, декомпенсированный сахарный диабет) или перенесших интра- или постнатально асфиксию, перинатальные инфекции разной этиологии и локализации. У таких детей низки резервные возможности надпочечников.

Из сказанного следует, что глюкокортикоиды, по сравнению с другими гормонопрепаратами, приходится назначать у новорожденных значительно чаще.



Основными показаниями к применению глюкокортикоидов являются наследственные дисфункции надпочечников и кровоизлияния в них, шок, врожденный ихтиоз.

*Наследственные дефекты биосинтеза кортикостероидов* достаточно широко распространены и составляют 1:2000—1:1000 родившихся детей, тогда как распространенность мутантного гена в популяции достигает 1:20 [Таболин В. А. и др., 1975]. Различают: 1) адреногенитальный синдром без потери солей и гипертонии; 2) адреногенитальный синдром с потерей солей (при обеих формах дефект 21-гидроксилазы); 3) адреногенитальный синдром с гипертензией (дефект 11-гидроксилазы); 4) гипoadостеронизм (дефект 18-гидроксилазы и 18-дегидрогеназы). Учитывая направленность данной книги, мы изложим тактику лечения лишь при адреногенитальном синдроме с потерей солей, наиболее часто вызывающем трудности у неонатологов.

Клинически этот синдром выявляется с конца 1-й — на 2-й неделе жизни нарастающей потерей массы тела, рвотой, отказом от груди и питья, сонливостью, вплоть до летаргии, тахикардией, у некоторых детей — учащенным стулом. Рвота и эрикоз изо дня в день усиливаются и иногда приводят к шоку. Рвота может быть и фонтаном, что при наличии видимой перистальтики желудка у обезвоженного ребенка создает впечатление «песочных часов» и приводит к ошибочной диагностике пилоростеноза (отвергаемого рентгенологически, так как проходимость рентгеноконтрастной массы не нарушена). Диагноз синдрома сравнительно легок у девочек, так как у них обнаруживают вирилизацию разной степени, хотя при полном ее развитии ребенка трудно отнести к женскому полу. У мальчиков диагностически значимого изменения половых органов нет, хотя и могут быть некоторое увеличение полового члена и гиперпигментация мошонки. Для адреногенитального синдрома характерны гипонатриемия и гиперкалиемия с большими потерями натрия с мочой (норма — около 0,05 г/кг в сутки) и резким увеличением суточной экскреции 17-кетостероидов (норма в первые 2 нед жизни — менее 2,5, а далее — менее 1 мг в день) и преантрола (норма — менее 0,2 мг за день).

По установлении диагноза детей лечат как больных с острой недостаточностью надпочечников: внутримышечно кортизон ацетат или гидрокортизон по 25 мг 2 раза в сутки (утром и днем) в сочетании с ДОКСА по 2,5—5 мг (0,5—1 мл 0,5 % раствора) также 2 раза в сутки. Одновременно проводят инфузионную терапию с учетом содержания натрия, калия, КОС и сахара крови. Обычно внутривенно капельно вводят смесь изотонического раствора натрия хлорида и 10 % глюкозы. Натрия гидрокарбонат добавляют на основании показателей ВЕ (по формуле: масса тела ребенка в кг  $\times$  величину ВЕ  $\times$  0,5 = количество мл 8,2 % раствора натрия гидрокарбоната, необходимого



для вливания в виде 2 % раствора). При очень тяжелых состояниях гидрокортизон вводят в первые сутки внутривенно, а натрия хлорид в виде 10 % раствора также внутривенно, исходя из уровня его в крови. Подробно тактика лечения при наследственных дисфункциях коры надпочечников изложена в книгах по детской эндокринологии [Блунк В., 1981, и др.].

*Кровоизлияния в надпочечники.* Согласно данным В. А. Таболина и соавт. (1975), у 13,4 % умерших новорожденных на секции находят кровоизлияния в надпочечники, причем у детей с внутричерепной родовой травмой — даже у 49 %. Способствуют развитию кровоизлияний в надпочечники недоношенность, рождение в ягодичном предлежании, асфиксия, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и тромбоэмболии.

Клинически кровоизлияние в надпочечники проявляется выраженной вялостью, адинамией, мышечной гипотонией, вплоть до атонии, срыгиваниями, рвотами, парезом кишечника, падением артериального давления, тахикардией, сменяющейся брадикардией и приглушенностью тонов сердца, бледностью с периферическим цианозом, легкой охлаждаемостью при осмотре, резким снижением физиологических для новорожденных рефлексов и аппетита. Иногда при кровоизлиянии в надпочечники отмечается резкое ухудшение состояния ребенка на 3—4-й день жизни с быстрым прогрессированием анемии, вздутием живота, явлениями пареза кишечника и сосудистого коллапса. Чаще это бывает вследствие разрыва гематомы с кровотечением в брюшную полость. Диагностика кровоизлияний в надпочечники в основном основана на анализе клинических данных. Подтверждают диагноз результаты изучения уровня кортикостероидов в крови и моче, рентгенограмма брюшной полости с экскреторной урографией, где может быть видно смещение почки. Позднее наступает обызвествление пораженной части надпочечника, сохраняющееся на всю жизнь.

Лечение при кровоизлияниях в надпочечники направлено как на улучшение гемостатического потенциала и компенсацию анемии гемотрансфузиями, так и на замещение недостающего количества гормонов экзогенными глюкокортикоидами. Обычно прибегают к гидрокортизону, вводимому внутривенно (хуже — внутримышечно) в дозе 5—10 мг/кг. Суточную дозу делят на 3 введения: половину утром и 2 раза по  $\frac{1}{4}$  днем, так как, начиная со второй недели жизни, в функционировании коры надпочечников уже выявляется суточный ритм [Таболин В. А. и др., 1975]. Глюкокортикоидную терапию продолжают, ориентируясь на клинические данные и результаты лабораторной оценки функции надпочечников.

*Применение кортикостероидов как звена патогенетической терапии.* Круг заболеваний новорожденных, который пытались лечить глюкокортикоидами, был достаточно широк, но посте-

пенно он все  
осложнений,  
лой эффектив  
глюкокортико  
менение глюк  
тухе с преоб  
могут процес  
повышают ри  
1975]. При г  
применяют л  
шок, четкие  
ности крово  
глюкокортико  
точности над  
с одной стор  
спорно) к то  
сепсиса, разв  
Глюкокор  
наками недо  
встречается у  
репной родо  
цефалопатие  
статочность  
ными клини  
ников у это  
мышечный то  
ное давлени  
биохимическ  
обнаруживан  
витии упомя  
тизону, кото  
5 мг/кг с о  
196). Длито  
10 дней); о  
монотерапи  
гормона. Го  
чечников на  
К забол  
глюкокорти  
клиническо  
врожденны  
ции с пора  
лита, прог  
сикоз, гип  
этих забол  
кой гипог  
робных ви  
возможности



пенно он все более и более сужался. Это связано с обилием осложнений, вызываемых кортикостероидной терапией, и с малой эффективностью, неэффективностью и даже опасностью глюкокортикоидов при ряде заболеваний. Так, прекратили применение глюкокортикоидов при гемолитической болезни и желтухе с преобладанием непрямого билирубина, так как они тормозят процесс глюкуронирования билирубина в печени и этим повышают риск развития ядерной желтухи [Таболин В. А. и др., 1975]. При гнойно-септических заболеваниях глюкокортикоиды применяют лишь по реанимационным показаниям: септический шок, четкие данные за недостаточность надпочечников, в частности кровоизлияние в них. Профилактическое же назначение глюкокортикоидов при сепсисе для предупреждения недостаточности надпочечников в настоящее время отвергается, ибо это, с одной стороны, спорно, а с другой — приводит (и это бесспорно) к торможению иммунного ответа, ухудшению течения сепсиса, развитию гнойных деструктивных процессов в тканях.

Глюкокортикоиды показаны новорожденным с явными признаками недостаточности надпочечников. Преимущественно она встречается у новорожденных (чаще недоношенных) с внутричерепной родовой травмой, прогрессирующей перинатальной энцефалопатией, врожденными пороками сердца с тяжелой недостаточностью кровообращения, тяжелыми пневмониями. Обычными клиническими проявлениями недостаточности надпочечников у этой группы детей являются вялость, апатия, низкий мышечный тонус, вздутие живота, срыгивания, низкое артериальное давление, склонность к охлаждению, гипогликемии. При биохимическом анализе крови у таких больных, как правило, обнаруживают высокий уровень холестерина. При остром развитии упомянутых симптомов предпочтение отдается гидрокортизону, который вводят внутримышечно в суточной дозе 4—5 мг/кг с обязательной «раскройкой» суточной дозы (см. стр. 196). Длительность введения гормона обычно невелика (5—10 дней); она определяется клинической картиной как до гормонотерапии, так и на ее фоне, а также в период снижения дозы гормона. Гораздо реже детям с недостаточностью коры надпочечников назначают преднизолон.

К заболеваниям новорожденных, при которых назначают глюкокортикоиды с патогенетической целью и при отсутствии клинической картины недостаточности надпочечников, относят: врожденный ихтиоз, фетальный гепатит, внутриутробные инфекции с поражением мозга в виде вялотекущего менингоэнцефалита, прогрессирующие гидроцефалии, неонатальный тиреотоксикоз, гипогликемии. Смысл назначения глюкокортикоидов при этих заболеваниях и состояниях, конечно, различен. При стойкой гипогликемии — повышение глюконеогенеза, при внутриутробных вирусных инфекциях и гепатите — уменьшение возбудимости или торможение склеротических процессов в орга-



нах. К. А. Семенова и Н. М. Махмудова (1979) детям с перинатальными энцефалопатиями, угрожаемым по детскому церебральному параличу, предлагают назначать преднизолон как препарат, тормозящий аутоиммунные реакции, которые, по их мнению, играют важную роль в прогрессировании поражений мозга. С 1965 г. в детской кожной клинике ЛПМИ преднизолон с успехом применяется при врожденном ихтиозе [Штейнлухт Л. А., Зверькова Ф. А., 1979], хотя патогенез благоприятного эффекта не ясен. Авторы подчеркивают, что если лечение таких больных начать через месяц после рождения или позднее, то эффекта, как правило, нет. Л. А. Штейнлухт и Ф. А. Зверькова (1979) рекомендуют при названной патологии назначать преднизолон в суточной дозе 0,75—1,5 мг/кг на протяжении 1—2 мес в зависимости от течения заболевания.

Аналогичную дозу преднизолона назначают и при перинатальных энцефалопатиях инфекционной этиологии детям, угрожаемым по детскому церебральному параличу, и детям, имеющим фетальный гепатит. Длительность гормональной терапии в этих случаях — 2—3 нед. Конечно, преднизолон дают с учетом суточного ритма секреции глюкокортикоидов и АКТГ гипофизом. Тактику применения глюкокортикоидов при неонатальной гипогликемии и тиреотоксикозе см. в соответствующих разделах.

Преднизолон (1 мг/кг) или гидрокортизон (4 мг/кг) рекомендуют вводить в пупочную вену при реанимации всех новорожденных, родившихся в тяжелой асфиксии, особенно если была длительная внутриутробная гипоксия [А. Ф. Тур, Н. П. Шабалов, 1979; Г. М. Савельева, 1981, и др.]. Это связано с тем, что у таких детей имеется шоковое состояние, а также с тем, что глюкокортикоиды повышают в эксперименте выживаемость новорожденных животных при гипоксии [Шабалов Н. П., Цыбульский Э. К., 1967]. Длительность кортикостероидной терапии в этих случаях — 3—4 дня.

Не показаны глюкокортикоиды новорожденным от матерей, получавших эти препараты во время беременности [Лукина Л. И., 1970]. Исключение составляют лишь новорожденные, у которых резко выражена надпочечниковая недостаточность, связанная в большинстве случаев не с лечением матери, а с патологией в родах: родовая травма, кровоизлияния в надпочечники [Лукина Л. И., 1970].

Не останавливаясь подробно на осложнениях терапии глюкокортикоидами, которая достаточно подробно освещена в литературе, в том числе и нами [Маркова И. В., Калиничева В. И., 1980; Шабалов Н. П., 1982в], все же отметим, что у ребенка может снизиться экскреция натрия и повыситься экскреция калия, что является причиной задержки жидкости в организме и развития аритмий сердечной деятельности (из-за гипокалиемии). Для профилактики или устранения этих осложнений ре-

бенку вместе  
ные, в част  
дить в жидк  
Большую  
рушения фу  
венное пора  
из-за угне  
щей в слиз  
сока и сол  
В результат  
гитация, ме  
ний у новор  
метидин в с  
ампульный  
которого со  
случаях пер  
в сутки. Ул  
речисленные  
рекоменду  
ружено [Ch  
Следует  
глюкокорти  
мость инфек  
указывается  
ших в неона  
чение первы  
не получавш  
ченных стер  
Т-лимфоцит  
рами к Сз-к  
тами.  
В обзоре  
на животных  
кортикоид  
даже сравни  
болин и соа  
периоде леч  
при тяжелой  
других стр  
надпочечни  
Лекарств  
натального  
чается у н  
козом, изре  
ших этот то  
сти железы  
муноглобул  
вирующего



бенку вместе с глюкокортикоидами следует назначать мочегонные, в частности фуросемид и калия хлорид (он может входить в жидкости, приготовленные для инфузии).

Большую опасность для новорожденного представляют нарушения функции желудочно-кишечного тракта: гастриты, язвенное поражение слизистой оболочки желудка. Они возникают из-за угнетения процессов регенерации, постоянно происходящей в слизистой оболочке, повышения секреции желудочного сока и соляной кислоты (рН сока может дойти до 2—2,5). В результате у ребенка могут развиваться вздутие живота, регургитация, мелена, кровавая рвота. Для ликвидации этих явлений у новорожденных начали применять  $H_2$ -гистаминолитик циметидин в суточной дозе 10 мг/кг через рот (разводя в 10 раз ампульный раствор для внутримышечного введения, в 1 мл которого содержится 150 мг препарата). В наиболее тяжелых случаях первые 3 дня циметидин назначают в дозе 20 мг/кг в сутки. Улучшение наступает через 3—5 дней, когда все перечисленные симптомы постепенно исчезают. Все же лечение рекомендуют продолжать до 3 нед. Осложнений пока не обнаружено [Chhattiwalla Y. et al., 1980].

Следует остановиться еще на одном вопросе: на влиянии глюкокортикоидов на иммунитет и последующую заболеваемость инфекциями у детей. В работах очень многих авторов указывается, что инфекционная заболеваемость детей, получавших в неонатальном периоде терапию глюкокортикоидами, в течение первых 3 лет выше, чем в сопоставимой группе детей, не получавших их. Т. Guinn и соавт. (1981) отметили, что у леченных стероидами детей было достоверно снижено количество Т-лимфоцитов и повышено количество В-лимфоцитов с рецепторами к  $C_3$ -комplementу; они чаще болели пневмониями и отитами.

В обзоре Н. Taeusch (1975) указывается, что в эксперименте на животных четко установлено тимолитическое действие глюкокортикоидов, вводимых в первые дни жизни, которое можно даже сравнить с эффектом неонатальной тимэктомии. В. А. Таболин и соавт. (1975) пишут о том, что у детей, в неонатальном периоде леченных глюкокортикоидами, в первые месяцы жизни при тяжелых инфекциях или профилактических прививках и других стрессорных состояниях может развиваться недостаточность надпочечников.

**Лекарственные средства, применяемые для устранения неонатального тиреотоксикоза.** Это временное расстройство встречается у новорожденных от матерей с активным тиреотоксикозом, изредка и от матерей в эутиреоидном состоянии, имевших этот токсикоз в прошлом. Причиной повышенной активности железы считают поступление через плаценту от матери иммуноглобулина G-LATS (long-acting thyreoid stimulator), активирующего щитовидную железу детей. В их крови повы-



шена концентрация тироксина, трийодтиронина, но не тиреотропного гормона аденогипофиза [Huges J., Davies P., 1980].

Клиническая картина характеризуется повышенной активностью ребенка, большим аппетитом, но плохими прибавками массы тела, диареей, периорбитальным отеком, сокращением век, экзофтальмом, блестящими глазами, тахикардией, увеличением размеров щитовидной железы. Тахикардия — нередко первый симптом, обращающий внимание врача, она достигает 200 и более сокращений сердца в минуту. Если не проводится адекватное лечение, то состояние может быстро ухудшиться, развиться кардиомегалия, сердечная недостаточность. Лечение: комплексное назначение препаратов йода со средствами, ингибирующими функцию щитовидной железы, или  $\beta$ -адреноблокаторами. Назначают или раствор Люголя по 1 капле 3 раза в день, или калия йодид по 5 мг также 3 раза в день внутрь. Вместо этих препаратов иногда назначают пропилтиоурацил (по 5—10 мг/кг в сутки, разделенных на 3 приема через рот) или карбимазол (метимазол) по 1 мг каждые 8 ч внутрь. Одновременно вводят  $\beta$ -адреноблокаторы — анаприлин (пропранолол) в начальной дозе 1—2 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема через рот. Он устраняет повышенную при тиреотоксикозе активность адренергических структур. При отсутствии анаприлина можно применять симпатолитическое средство резерпин по 0,15 мг/кг внутримышечно 3 раза в день [Таболин В. А. и др., 1975]. Лечение продолжают в течение 4 нед. При возникновении сердечной недостаточности, которая может усугубиться от назначения  $\beta$ -адренолитика, применяют дигоксин (см. стр. 104).

При использовании антитиреоидных препаратов необходим тщательный контроль функции щитовидной железы, так как они могут привести к гипотиреозу. Поэтому ряд авторов предлагают назначать йод и тиреостатики лишь при тяжелом течении неонатального тиреотоксикоза, ограничиваясь, как правило, назначением седативных средств, бета-адренолитиков, организацией рационального ухода [Блунк В., 1981].

В. А. Таболин и соавт. (1975) указывают, что при неонатальном тиреотоксикозе часто возникает надпочечниковая недостаточность, и в этих случаях рекомендуют назначать кортизон-ацетат в дозе 15 мг внутримышечно в сутки каждые 12 ч. По их мнению, к специфическим антитиреоидным препаратам следует прибегать, когда неэффективна терапия кортикостероидами в течение 36 ч.

**Лекарственные средства, применяемые для устранения врожденного гипотиреоза.** Заболевание диагностируют с частотой 1:5000 новорожденных. Причинами врожденного гипотиреоза могут быть: агенезия или дисгенезия щитовидной железы, эндемическая гипофункция железы, врожденный дефект синтеза

тироксина, нещитовидной железомону, назначенных лекарств глобулина [Gh...]

Клинически являются: периродничка, протит, синдром мии, брадикардия мекония, лый крик, бо, сухость кожи и у 10 % новоро гипотиреоз.

Диагноз по нов и повыше а также косвен в крови, задер окостенения в

Если диагн с дозы 25 мк (0,05—0,1 мг) можно прочест

### Глава 13.

Характерис и ее возбудите на как заболел новская Т. Е. ман Б. С., 199 циюнные проц приобретенным могут быть ан тальных наиб инфекции (гер лия и др.) [Ш зерлинг А. В микробные ин палочка, лист цитробактер, кова М. А. 1979, и др.].



тироксина, нечувствительность органов-мишеней к гормонам щитовидной железы или самой железы к тиреотропному гормону, назначение матери во время беременности антитиреоидных лекарств (йодиды, дериваты тироурацила), дефект тиреоглобулина [Ghiswick M. L., 1978].

Клиническими проявлениями гипотиреоза у новорожденных являются: переносимость, увеличенные размеры большого родничка, пролонгированная желтуха, вялость и плохой аппетит, синдром дыхательных расстройств, склонность к гипотермии, брадикардии, периферическому цианозу, задержка отделения мекония, увеличение живота и пупочная грыжа, хриплый крик, большой язык, широкая и плоская переносица, сухость кожи и отеки. L. Gartner и K. Lee (1977) указывают, что у 10 % новорожденных с пролонгированной желтухой имеется гипотиреоз.

Диагноз подтверждается низким уровнем тиреоидных гормонов и повышенным уровнем тиреотропного гормона в крови, а также косвенными признаками (высоким уровнем холестерина в крови, задержкой появления или малыми размерами точек окостенения в головке бедра, костях стопы).

Если диагноз установлен, назначают тироксин, начиная с дозы 25 мкг с быстрым увеличением ее до 50—100 мкг (0,05—0,1 мг) в сутки. Подробнее о гипотиреозе и его лечении можно прочесть в книге В. Блунка (1981).

### Глава 13.

## ПРОТИВОИНФЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

**Характеристика инфекционной патологии у новорожденных и ее возбудителей.** Инфекционная патология — ведущая причина как заболеваемости, так и смертности новорожденных [Ивановская Т. Е., Цинзерлинг А. В., 1976; Ивановская Т. Е., Гусман Б. С., 1981; Glasgow L., Overall J., 1979, и др.]. Инфекционные процессы новорожденных бывают внутриутробными и приобретенными после рождения. Внутриутробные инфекции могут быть антенатальными и интранатальными. Среди антенатальных наиболее часто встречаются микоплазменные и вирусные инфекции (герпес-инфекция, респираторные вирусы, цитомегалия и др.) [Цинзерлинг А. В., Калашникова Е. П., 1979; Цинзерлинг А. В., 1981], а среди интранатальных — доминируют микробные инфекции (чаще стрептококки группы В, кишечная палочка, листерии, клебсиеллы, вульгарный протей, анаэробы-цитробактер, бактероиды и др., реже — стафилококки [Башмакова М. А. и др., 1979; Новикова Е. Ч., Полякова Г. П., 1979, и др.]).



Из неонатальных инфекционных процессов, развивающихся после рождения, наиболее распространены: пневмония, гнойничковые заболевания кожи, сепсис, менингит, инфекции мочевыводящих путей. По поводу этиологии этой группы инфекционных процессов у новорожденных мнения о наиболее частом возбудителе расходятся. Одни авторы [Квасная Л. Г., Островский А. Д., 1975; Тимофеева Г. А., 1977; Новикова Е. Ч. и др., 1976, 1981; Черкасская Р. О. и др., 1982] чаще выделяли у новорожденных с гнойно-септическими заболеваниями различные виды стафилококков, другие [Башмакова М. А. и др., 1979; Митрофанова Г. П., 1979; Ермоленко Н. И., 1982, и др.] — грамотрицательные микробы: кишечную палочку, протей, палочку сине-зеленого гноя и др. Практически вся зарубежная литература о сепсисе и бактериальных инфекциях у новорожденных содержит указание, что именно грамотрицательная флора — ведущая при этой патологии. В литературе последних лет неоднократно подчеркивалось, что очень часто причиной инфекционной патологии у новорожденных и детей раннего возраста является смешанная флора — вирусно-бактериальная, бактериально-бактериальная, бактериально-грибковая и т. д. Бактериальные инфекции могут наслаиваться на внутриутробные вирусные, приводя к сепсису. Факторами, снижающими реактивность организма новорожденного ребенка и, прежде всего иммунологическую, способствующими развитию бактериальных инфекций, могут быть длительный токсикоз беременных, внутриутробная гипоксия плода, асфиксия в родах, родовые травмы и др. Высказывают даже положение, согласно которому решающим фактором в возникновении сепсиса является измененная реактивность организма, и септический процесс — всегда эндогенная инфекция [Малаховский Ю. Е., Манеров Ф. К., 1979]. С этим, конечно, согласиться нельзя. Сепсис в подавляющем большинстве случаев — экзогенная инфекция, что диктует и необходимость противоэпидемических мероприятий.

Микробы, вызывающие инфекционные процессы у новорожденных, часто устойчивы к самым разным антибиотикам. В частности Р. О. Черкасская и др. (1981) отмечают, что стафилококки, выделенные у новорожденных с сепсисом, как правило, были коагулазоотрицательными, устойчивыми к целому ряду антибиотиков. Эти же авторы указывают на то, что в процессе антибактериальной терапии у больных сепсисом может произойти смена микрофлоры, например стафилококка на грибы кандиды, энтеробактер, другие штаммы того же стафилококка. На фоне антибактериальной терапии нередко возникают дисбактериозы кишечника, при нерациональной терапии которых развивается порочный круг.

Известно, что инфекционный процесс начинается с адгезии микроорганизма к поверхности клеток хозяина. Это осуществля-



ется путем взаимодействия фимбрий или подобных волосу структур, окружающих микроб, со специфическими рецепторами на поверхности клетки хозяина, например на поверхности клетки слизистой оболочки кишечника. Адгезия — первый этап инфекционного процесса, вслед за которым происходит колонизация поверхности слизистой оболочки (или других тканей), продукция токсинов. Энтеротоксины, в зависимости от вида их продуцирующего микроорганизма, могут либо увеличивать содержание воды и электролитов в просвете тонкого кишечника (путем блокирования активного транспорта натрия и хлоридов из просвета кишечника в кровь и увеличения секреции воды и хлоридов из крови в просвет кишечника), либо вызывать альтерацию клеток слизистых оболочек, вплоть до их гибели (цитотоксины клостридий и стафилококков). Нарушения водно-электролитного транспорта в тонком кишечнике наиболее типичны для холерного токсина и токсинов ряда энтеропатогенных штаммов кишечной палочки. Они возникают вследствие активирования аденилатциклазы определенными компонентами энтеротоксинов в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника. Другие компоненты энтеротоксинов кишечной палочки могут активировать гуанилатциклазу, в результате чего нарушается транспорт воды и электролитов как в тонком, так и в толстом кишечнике. Толстый кишечник не успевает реабсорбировать обильные количества воды и электролитов, в результате и возникает диарея [Gianella R., 1981].

Допустимо, что, подавляя жизнедеятельность естественной бактериальной флоры кишечника, антибиотики делают более доступными для патогенных микроорганизмов рецепторы на поверхности слизистой оболочки кишечника. Это обстоятельство может иметь значение в любом возрасте, но оно особо значимо для периода новорожденности, когда механизмы неспецифической резистентности к инфекции еще недостаточно развиты.

Учитывая сказанное, следует еще раз обратить внимание на малую эффективность и даже опасность назначения антибиотиков с целью профилактики инфекций у новорожденных. Об этом свидетельствует большое количество наблюдений. Приведем лишь два из них. L. Cataldi и соавт. (1977) проанализировали истории болезни 202 недоношенных новорожденных, у 80 из них были выделены патогенные микроорганизмы из носоглотки и желудка (1-я группа), у 122 результаты микробиологического исследования были отрицательными (2-я группа). Части детей из 1-й и 2-й групп вводили внутримышечно пенициллин (по 100 000 ЕД/(кг·сут) и канамицин (10 мг/(кг·сут)), остальные дети антибиотиков не получали. Анализ заболеваемости показал, что антибиотики не только не снижали частоту инфекций, но даже повышали ее во 2-й группе. С. Fabris и соавт. (1981) подвергли анализу оправданность,



эффективность и риск побочного действия антибиотиков (цефазолина—кефзола — 40 мг/(кг·сут), гентамицина — 3 мг/(кг·сут), сочетания ампициллина — 50 мг/(кг·сут) с диклоксациллином — 25 мг/(кг·сут), назначенных новорожденным с высоким риском бактериальных инфекций. К таким детям были отнесены новорожденные при наличии загрязненных околоплодных вод, заболеваний плода, реанимационных мероприятий в неонатальный период. Результаты исследований показали, что профилактическое назначение антибиотиков не гарантировало устранение бактериальных инфекций и в то же время сопровождалось серьезными осложнениями. Авторы пришли к заключению, что антибиотики следует использовать лишь в случаях чрезвычайно высокой вероятности наличия бактериальных инфекций у новорожденных.

Нет необходимости приводить данные литературы о чувствительности выделенных разными авторами микробов, например при сепсисе, к антибиотикам. В разных районах страны, и даже в одном и том же стационаре, в разные годы могут быть совершенно различные данные. Поэтому правилом при рациональной антибактериальной терапии должно быть раннее бактериологическое обследование (до начала антибиотикотерапии!) больного при подозрении на бактериальную инфекцию. Необходимо сеять любой материал, который можно получить от больного: кровь, мочу, ликвор, кал, содержимое гнойничков на коже, мокроту, носоглоточную слизь и т. д. Крайне целесообразны одновременные иммунологические исследования, позволяющие оценить как специфический иммунный ответ, так и состояние неспецифических факторов защиты, гуморальной и Т-опосредованной иммунологической реактивности. Привлекают внимание работы по имунорадиометрическим методам определения циркулирующих бактериальных антигенов, экспресс-методам диагностики бактериальных инфекций (например, при помощи нитросинего тетразолия), что позволяет рано ставить диагноз бактериальных инфекций.

Без должного, систематического бактериологического контроля рациональная антибиотикотерапия практически невозможна.

Необходимо подчеркнуть, что трактовка результатов бактериологического исследования должна быть осторожной. С одной стороны, даже при клинически бесспорном сепсисе высева микроба из крови не превышает 62—65 % [Черкасская Р. О. и др., 1981], с другой — случайный высева микроба-симбионта, не имеющего этиологического значения, трактуется неправильно, ставится в причинную связь с инфекционным процессом, к которому он не имеет отношения. В. Г. Дорофейчук и Г. А. Лekomцева (1982) пишут, что у большинства новорожденных на 6—7-й день жизни отмечается дефицит бифидофлоры в кишечнике, на фоне которого у 68 % в стуле обнаружены стафилокок-

ки, у 50 %  
свойствами,  
ческие энте  
что высева  
бактерий т  
важно бра  
их результ  
иммунного

Влияние

Группа  
микроорганизм

Кокки грампо  
жительные

Кокки грампо  
цательные

Бактерии гр  
положительные

Бактерии гр  
отрицательные

Анаэробная  
фекция

Микоплазмы

Видный  
роян (1981)  
четкой грани  
низмами и



ки, у 50 % — энтеробактерии со сниженными ферментативными свойствами, у 42 % — грибы рода кандиды, у 16 % — гемолитические энтеробактерии, у 8 % — протей. Нет сомнения в том, что высеив у ребенка с кишечной дисфункцией любой из этих бактерий трактовался бы как кишечная инфекция. Поэтому важно брать повторные посевы из разных мест, трактовать их результаты с учетом клинико-эпидемиологических данных, иммунного ответа организма.

Таблица 30

Влияние противоиныхфекционных средств на возбудителей заболеваний

Группа микроорганизмов	Основные представители	Противоиныхфекционные средства, подавляющие данную группу микроорганизмов
Кокки грамположительные	Стафилококки, стрептококки, пневмококки	Пенициллины, цефалоспорины, левомецетин, фузидин, аминогликозидные антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны
Кокки грамотрицательные	Гонококки, менингококки	Пенициллины, макролиды, сульфаниламиды, фузидин, нитрофураны
Бактерии грамположительные	Возбудители дифтерии Возбудители листериоза	Пенициллины, цефалоспорины, эритромицин Ампициллин, гентамицин, сульфаниламиды
Бактерии грамотрицательные	Сальмонеллы Шигеллы Патогенная кишечная палочка Палочка коклюша Синегнойная палочка Протей	Левомецетин, ампициллин, цефалоспорины Ампициллин, левомецетин, цефалоспорины, аминогликозидные антибиотики, фталазол Ампициллин, левомецетин, аминогликозидные антибиотики, цефалоспорины, сульфаниламиды, нитроксолин Эритромицин, ампициллин, левомецетин
Анаэробная инфекция	Клостридии Clostr. difficile (возбудитель, частый при некротизирующем энтероколите)	Карбенициллин + гентамицин Аминогликозидные антибиотики, левомецетин, фурадонин Пенициллины, сульфаниламиды Ванкомицин
Микоплазмы	Mycoplasma pneumoniae	Тетрациклины, эритромицин, олеандомицин, линкомицин, гентамицин, канамицин

Видный советский эпидемиолог акад. АМН СССР О. В. Бароян (1981) пишет, что до настоящего времени не установлено четкой грани между патогенными и непатогенными микроорганизмами и пока неясно, почему один и тот же золотистый ста-



филококк может вызывать более 15 различных и самостоятельных нозологических форм заболеваний, которые трудно интегративно воспринять как проявление одной инфекции, а совершенно одинаково протекающая пневмония или менингит могут вызываться десятком совершенно различных микроорганизмов. Сказанное в высшей мере относится к инфекционной патологии новорожденных. Отсюда главное в борьбе с инфекционной заболеваемостью новорожденных — противоэпидемические профилактические мероприятия.

**Общая характеристика противоинфекционных средств и принципов их применения.** Существует большое количество разнообразных лекарственных средств, применяемых для подавления жизнедеятельности микроорганизмов или уничтожения их. Они отличаются друг от друга различным спектром действия (табл. 30). Почти во всех графах табл. 30 названо по несколько противоинфекционных средств, подавляющих жизнедеятельность того или иного микроорганизма. Выбор препарата для лечения конкретного больного зависит от чувствительности к нему возбудителя данного заболевания.

К сожалению, все эти препараты не обладают избирательным влиянием на микробы, вирусы и других возбудителей инфекционных заболеваний. Они воздействуют и на организм человека, вызывая разнообразные нежелательные эффекты. Некоторые из этих эффектов очень опасны, особенно у новорожденных. Поэтому в данном возрасте применяются не любые, а лишь некоторые противоинфекционные средства. Часть их применяют в качестве химиотерапевтических средств, т. е. для подавления микроорганизмов в жидкостях и тканях больного ребенка, а часть — местно в качестве антисептиков, наносимых на кожу или слизистые оболочки.

*Противоинфекционные средства,  
применяемые в период новорожденности*

Пенициллины	Бензилпенициллина натриевая соль, метициллин, оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин и др.
Цефалоспорины	Цефазолин (кефзол), цефалоридин (цепорин)
Макролиды	Эритромицин, олеандомицин
Линкомицин	
Аминогликозидные антибиотики	Гентамицин, канамицин, амикацин, тобрамицин, сизомицин
Левомецетин	Левомецетина стеарат и пальмитат
Стероидные антибиотики	Фузидин
Противогрибковые антибиотики	Нистатин, леворин, амфоглюкамин, амфотерицин В
Сульфаниламидные препараты	Сульфапиридазин, бактрим (бисептол), фталазол, сульфацил-натрий (альбуцид-натрий)
Нитрофураны	Фурадонин, фуразолидон



Оксихинолины  
Противовирусные средства  
Противопаразитарные средства  
Антисептические средства

Интестопан, мексаформ, мексаза, нитроксолин  
Интерферон, видарабин, идоксуридин  
Хлоридин (пириметамин), пентамин, хингамин (делагил)  
Бриллиантовый зеленый, метиленовый синий, этакридина лактат (риванол), серебра нитрат, колларгол, основной нитрат висмута, дерматол, калия перманганат, лизоцим, хлорофиллипт

Учитывая наиболее часто встречающуюся грамотрицательную инфекцию у новорожденных, им предпочитают назначать пенициллины широкого спектра действия (подавляющие соответствующие микроорганизмы): ампициллин, амоксициллин, карбенициллин. Из цефалоспоринов наибольшее значение имеют цефазолин (кефзол) и цефалоридин (цепорин). Из аминогликозидных антибиотиков парентерально (обязательно либо под контролем их уровня в плазме крови, либо под контролем скорости очищения креатинина) новорожденным назначают гентамицин, канамицин, амикацин. Через рот можно назначить любой из только что названных антибиотиков.

После известной в 50—60-х годах левомецетиновой (хлорамфениколовой) трагедии, когда из-за интоксикации этим антибиотиком погибло несколько сотен новорожденных, особенно недоношенных, детей, левомецетин считали противопоказанным в периоде новорожденности. Сейчас к нему вновь обращаются, особенно при наличии менингитов [Dajani A., Kauffman R., 1981]. Тетрациклины предпочитают новорожденным не назначать, так как слишком велика опасность различных осложнений [Маркова И. В., Калиничева В. И., 1980].

Приступая к лечению ребенка с признаками инфекционного заболевания, врач обязан взять материал на бактериологический анализ (посев крови, экскретов и пр.) до первого введения противоинфекционного средства (!).

Анализ, выполненный после хотя бы одного введения антибиотика или другого противоинфекционного средства, уже не дает возможности определить истинного возбудителя заболевания, а позволяют рассматривать лишь динамику изменений в микрофлоре (кишечника, дыхательных путей и пр.).

Выявление возбудителей и определение их свойств, в том числе чувствительности или резистентности к антибиотикам, необходимо делать во всех случаях, особенно при регистрации внутрибольничной инфекции. Результаты таких исследований необходимо обобщать по каждому родильному дому, детской больнице, микрорайону, городу, области и т. д. Полученные данные об эпидемиологическом состоянии названных объектов нужно периодически, хотя бы раз в 3—6 мес, доводить до све-



дения лечащих врачей. Это позволит правильно выбрать при лечении ребенка (в родильном доме, детской больнице, поликлинике) тот препарат, к которому большинство штаммов чувствительно, и не назначать тот, к которому в данном микрорайоне или детском учреждении большинство штаммов устойчиво. Итогом такой деятельности будет резкое снижение заболеваемости, улучшение итогов лечения детей.

М. А. Макаренко (1981) в обстоятельной работе проанализировала динамику заболеваемости кишечной коли-инфекцией в Киеве за 18 лет (1957—1974 гг.). Ею отмечено отрицательное влияние антибиотиков, к которым резистентно большинство штаммов патогенной кишечной палочки, и на клиническое проявление болезни у детей, и на эпидемиологический процесс. При назначении таких антибиотиков у детей возникает затяжное течение коли-инфекций, усиливаются явления токсикоза, чаще возникают осложнения, больше летальность; одновременно увеличивается количество аналогичных заболеваний в детском учреждении, больнице, т. е. происходит распространение инфекции. Назначение же эффективных антибиотиков, к которым большинство высеваемых штаммов чувствительно, напротив, подавляет рост энтеропатогенных эшерихий, предупреждает развитие токсических явлений, уменьшает тяжесть болезни, снижает летальность, бактерионосительство и в результате распространение инфекции.

Резистентность к антибиотикам может нарастать стремительно. М. А. Макаренко (1981) сообщает, что в начале применения неомидина и мономицина (1959—1960 гг.) в Киеве резистентных к ним штаммов эшерихий обнаруживали только в 4,7—10,5 % случаев, но в 1963 г. устойчивость к этим антибиотикам отмечена уже в 100 % случаев. Прекращение использования в данном городе неэффективных препаратов и переход на другие средства, подавляющие возбудителей заболевания, улучшило и развитие терапевтического эффекта у отдельных детей, и эпидемиологические показатели в городе, больницах.

В каждом городе, районе, больнице должны быть свои сведения и о характере высеваемых возбудителей, и о их чувствительности или резистентности к противомикробным средствам. Чужими сведениями надо пользоваться лишь с большой осторожностью.

Развитие резистентности к противомикробным средствам является следствием селекции, в результате которой погибают чувствительные штаммы и остаются резистентные к ним. Но имеет значение также изменение свойств микроорганизмов, они начинают меньше сорбировать на поверхности мембраны тот или иной препарат или продуцировать большее количество ферментов, инактивирующих отдельные антибиотики. Существенное значение имеет также внехромосомный перенос резистентности к антибиотикам от одного штамма микроорганизма к другому

с помощью  
обитающих  
к антибио  
Микро  
к несколь  
средства  
ется у ми  
различны  
требует п  
противоп  
денных и  
(внутрибо  
Механи

синергизм  
ния (бакт  
рицидный  
вает свойс  
это обсуж  
шина и И

Здесь с  
ствия анти  
компонент  
ние друг  
ской мемб  
или белко  
дают сразу

Делег

Ингиб  
микр

Пени  
Цефа  
Ванко

\* Други  
ков

Сульф  
парамино  
лоты микр  
таз восста



с помощью эписом или плазмид. Обычная кишечная палочка, обитающая в кишечнике, может передавать свою устойчивость к антибиотикам другим микроорганизмам.

Микроорганизмы могут быть резистентными по отношению к нескольким антибиотикам или другим противомикробным средствам. Такая полирезистентность особенно часто встречается у микроорганизмов, высеваемых с поверхности кожи и из различных секретов у медицинского персонала в больницах. Это требует проведения самого строгого соблюдения всех правил противоэпидемиологических мероприятий в отделении новорожденных и грудных детей, так как присоединение вторичной (внутрибольничной) инфекции может оказаться для них роковой.

**Механизм действия противомикробных средств. Явления синергизма и антагонизма между ними.** Подавление размножения (бактериостатическое действие) или уничтожение (бактерицидный эффект) микроорганизмов каждый препарат вызывает свойственным только ему механизмом действия. Детально это обсуждается в очень хороших монографиях С. М. Навашина и И. П. Фоминой (1982), Э. Гэйл и соавт. (1975) и др.

Здесь отметим лишь, что по локализации и механизму действия антибиотики делят на 3 группы: а) нарушающие синтез компонентов микробной стенки или их (компонентов) соединение друг с другом; б) нарушающие функцию цитоплазматической мембраны и в) нарушающие синтез нуклеиновых кислот или белков микробной клетки. Некоторые антибиотики обладают сразу несколькими механизмами (табл. 31).

Таблица 31

Деление антибиотиков на группы в зависимости от механизма их действия

Антибиотики		
бактерицидные		бактериостатические
Ингибиторы синтеза микробной стенки	Ингибиторы функции цитоплазматической мембраны	Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот или белка
Пенициллины Цефалоспорины Ванкомицин	Полимиксины Грамицидин Нистатин * Аминогликозидные антибиотики	Левомецетин Макролиды Фузидин

\* Другие полиеновые антибиотики, подавляющие жизнедеятельность грибов.

Сульфаниламидные препараты, похожие по структуре на парааминобензойную кислоту, нарушают синтез фолиевой кислоты микроорганизмов, в которых она под влиянием редуктазы восстанавливается и затем превращается в активную



фолиевую кислоту, необходимую для синтеза нуклеиновых кислот и белков. В результате прекращается деление микробной клетки и возникает бактериостатический эффект. Синергистом сульфаниламидных препаратов является триметоприм — ингибитор редуктазы, восстанавливающей фолиевую кислоту и превращающей ее в активную форму. Примером комбинированного препарата, содержащего сульфаниламид и триметоприм, является бактрим (бисептол).

Нитрофураны преимущественно вызывают бактерицидный эффект. Они повреждают микробную стенку, а также нарушают активность дыхательной цепи, так как необратимо окисляют НАДН до НАД<sup>+</sup>. К тому же они угнетают цикл лимонной кислоты, т. е. обмен углеводов, тормозят образование ацетил-КоА.

Оксихинолины образуют комплексы с тяжелыми металлами, что снижает активность металлозависимых ферментов микроорганизмов, вызывает торможение синтеза нуклеиновых кислот и белков, и в итоге возникает бактериостатический эффект.

Для усиления противомикробного действия можно одновременно назначать два (не больше!) противоинфекционных средства, являющихся синергистами. Синергизмом называют действие в одном направлении. Различают при этом потенцирование — когда один препарат усиливает эффект другого, и суммацию, когда усиления эффекта нет, но общий результат является суммой двух эффектов. Основное значение имеет, конечно, потенцирование.

Неодинаковые биологические свойства отдельных штаммов микроорганизмов одного и того же вида являются причиной их разной чувствительности не только к какому-то одному препарату, но даже к паре противоинфекционных средств. Поэтому рекомендуют определять чувствительность микроорганизмов даже к комбинации антибиотиков, обычно расцениваемых как синергисты. Если таких исследований не проведено, то предпочитают назначать один антибиотик широкого спектра действия, чем комбинацию двух препаратов с неизвестным действием на данный штамм.

Между антибиотиками синергизм (табл. 32) чаще отмечают при сочетании препаратов, нарушающих синтез микробной стенки, с антибиотиками, ингибирующими цитоплазматическую мембрану. При сочетании же антибиотиков, нарушающих синтез микробной стенки, с чисто бактериостатическими антибиотиками чаще возникает антагонизм, т. е. один препарат устраняет эффект другого. При сочетании двух бактериостатических препаратов могут быть разные результаты: и явления суммации, и явления антагонизма.

В табл. 32 представлены возможные синергисты и антагонисты, но это не значит, что они являются таковыми по отноше-

нию ко все  
могут быть  
тик никак  
воположно  
рот).

Возмо

Пенициллин  
антибиотик  
Бензилпенициллин  
(канамиды)  
Ампициллин  
цин)  
Карбенциллин  
мицин)  
Ампициллин  
окс)  
Цефалоспорины  
антибиотики

\* Оксациллин  
назы)

Назначение  
ребенка антибиотиками  
таты лечения  
тальных исходных  
поучительные  
назначают. Табл. 32  
бактериями, летальностью  
ампициллина [Jawetz E., 1978]  
Явления синергизма  
вместе с антибиотиками  
же нитрофураны  
мендуется, та же  
Нитрофураны  
сты.

Сульфаниламиды, лучше  
средствами. Для поддержа  
процесса антипролиферации  
признаков ме



нию ко всем штаммам чувствительных к ним микроорганизмов, могут быть и явления индифферентности (когда один антибиотик никак не влияет на активность другого), и явления противоположного значения (синергизм вместо антагонизма и наоборот).

Т а б л и ц а 32

Возможность синергизма и антагонизма между антибиотиками

Возможные синергисты	Возможные антагонисты
Пенициллины + аминогликозидные антибиотики Бензилпенициллин + гентамицин (канамицин) Ампициллин + гентамицин (канамицин) Карбенициллин + гентамицин (канамицин) Ампициллин + оксациллин * (ампиокс) Цефалоспорины + аминогликозидные антибиотики	Пенициллины (любые) + левомицетин Макролиды (любые) + левомицетин Пенициллины + тетрациклины

\* Оксациллин ингибирует стафилококковые (!) бета-лактамазы (пенициллиназы).

Назначение антибиотиков-антагонистов практически лишает ребенка антибактериальной терапии, что резко ухудшает результаты лечения, увеличивает частоту тяжелых осложнений и летальных исходов. В качестве примера можно привести весьма поучительные старые данные, так как теперь антагонисты не назначают. Так, при менингите, вызванном грамотрицательными бактериями, назначение одного ампициллина сопровождалось летальностью 11,7 % детей, при одновременном же назначении ампициллина с левомицетином летальность была равна 39 % [Jawetz E., 1968].

Явления суммации отмечены при назначении нитрофуранов вместе с антибиотиками разного механизма действия. Сочетать же нитрофураны с сульфаниламидными препаратами не рекомендуется, так как между ними часто отмечают антагонизм. Нитрофураны и налидиксовая кислота — всегда антагонисты.

Сульфаниламидные препараты, если в них есть необходимость, лучше не сочетать с другими противoinфекционными средствами. Новорожденным их назначают преимущественно для поддерживающей терапии после подавления инфекционного процесса антибиотиками, например после ликвидации основных признаков менингита (см. ниже).



Содержание антибиотиков в жидкостях и тканях организма человека  
[Навашин С. М., Фомина И. П., 1982]

Противоинфекционный препарат	Его содержание, % от уровня в плазме крови						Отношение концентрации (К) в моче к К в плазме крови
	ЦСЖ *	Ткани	Плевральный экссудат	Асцитическая жидкость	Синовиальная жидкость	Желчь	
Бензилпенициллин	10/10—30	25—30	20—30	30—50	30—75	100	200—500
Оксациллин	0		10—20	50	50	3—8	100—500
Ампициллин	5—10/35	60—90	60—80	60—80	60—80	200	5—6
Цефазолин (кефзол) Цефалоридин (цепорин)}	10/50	20—60	10—20	15	1—10	40—80	100—150
Эритромицин Олеандомицин	2—5/10—20 3—10/25—50	} 80—100	15—30	15—30	15—30	400—800 3000 **	5—20 50—100
Линкомицин	1—18		10—20	30—100	15—30	и больше 500 **	10—15
Левомецетин	30/50 и больше	50	30—50	30—50	30—50	и больше 20—50 **	6—20
Фузидин	0/20—25	30—60			10	100 ** и больше	2—4 ***
Гентамицин	0/0—40 (!)	15				0	5—10
Канамицин	10/0—30 (!)			30—60	50—100	25—200	10—20

\* В числителе — % от уровня в плазме у больных без менингита; в знаменателе — % от уровня в плазме у больных с менингитом.

\*\* При назначении внутрь; (!) — очень редко.

\*\*\* % от уровня в сыворотке крови.



**Принципы выбора противоиnфекционных средств для новорожденных.** При выборе противоиnфекционного препарата больному ребенку следует учитывать:

а) вид возбудителя, установленного как по клиническим признакам заболевания, так и по результатам лабораторных исследований;

б) резистентность и чувствительность соответствующих возбудителей к противоиnфекционным средствам в городе, микрорайоне, родильном доме, больнице вообще, подтвержденные затем бактериологическим обследованием высеянного от данного больного штамма;

в) локализацию патологического процесса (мозговые оболочки, желудочно-кишечный тракт, дыхательные, мочевыводящие пути и пр.), так как разные препараты характеризуются неодинаковой фармакокинетикой и разной способностью проникать в те или иные ткани и органы (табл. 33);

г) сопутствующую патологию у ребенка, особенно нарушения выделительной функции почек и элиминирующей функции печени, поскольку это сказывается на фармакокинетике и эффективности препаратов, а также на возникновении нежелательных эффектов.

**Способы введения противоиnфекционных средств.** При любой локализации инфекционного процесса во внутренних средах организма новорожденных детей антибиотики преимущественно назначают внутривенно или внутримышечно (см. гл. 3). Первый способ лучше. При этом струйное введение позволяет быстро создать высокую концентрацию антибиотика в плазме крови, что способствует их проникновению в ткани и жидкости организма; капельные же инфузии способны поддерживать созданные концентрации на необходимом уровне. Внутримышечное введение преимущественно используют у детей с нормальной функцией сердечно-сосудистой системы, когда циркуляция крови обеспечивает всасывание введенного вещества из мышцы в кровь. При нарушениях же гемодинамики, например при инфекционном токсикозе, попадание вещества из мышцы в кровь затруднено, что препятствует созданию необходимых концентраций в плазме крови, а следовательно, и эффективности препарата. Пероральное, ректальное и подкожное введение антибиотиков детям менее эффективно, так как при этом процент вещества, попавшего в общий ток крови (биоусвоение), невелик; к тому же всасывание происходит медленно (см. гл. 3), что также нарушает быстрое развитие эффекта.

При лечении менингитов и энцефалитов внутривенно могут быть введены только препараты, хорошо проникающие через гематоэнцефалический барьер (левомецетин, ампициллин или бензилпенициллина натриевая соль). При отсутствии эффекта (см. ниже) антибиотики вводят непосредственно в желудочки мозга (предпочтительнее в боковые) для создания эффективной



концентрации непосредственно в ЦСЖ. Интралюмбальное введение антибиотиков оказалось недостаточно эффективным (см. стр. 38). Поэтому при лечении воспаления оболочек головного мозга, энцефалита и вентрикулитов антибиотики и вводят непосредственно в желудочки мозга. Делать это может либо нейрохирург, либо прошедший специальное обучение врач.

При неосложненных инфекционных диареях противoinфекционные средства можно назначать через рот для подавления патогенной микрофлоры в просвете кишечника и на поверхности его слизистой оболочки. При осложненном же течении желудочно-кишечных инфекций, когда возбудитель мог проникнуть в глубь стенки кишечника и тем более в общий кровоток, необходимо парентеральное введение препаратов. В этом случае они подавят возбудителя и в крови, и в стенке кишечника, а также в его просвете, куда они могут попасть с желчью или секретироваться прямо из крови.

Назначая противoinфекционные средства при инфицировании мочевыводящих путей, необходимо учитывать величину рН мочи. Пенициллины эффективны только в кислой (рН 5—6,5) моче, макролиды и аминогликозидные антибиотики — только в щелочной (рН от 7,5 до 8,5), для левомицетина величина рН значения не имеет. Подкислять мочу можно одновременным назначением аскорбиновой кислоты, а подщелачивать — натрия гидрокарбонатом. Подщелачивать мочу надо при применении сульфаниламидных препаратов, это уменьшает опасность выпадения их в моче в осадок. Подщелачивание мочи препятствует реабсорбции нитрофуранов, их кумуляции в организме и возникновению токсических эффектов от их назначения и одновременно повышает концентрацию в моче, усиливая терапевтические эффекты. При инфицировании мочевыводящих путей у детей с нарушенной выделительной функцией почек нельзя назначать аминогликозидные антибиотики и фурадонин.

При инфекционных процессах, локализованных в коже, антисептические средства (и антибиотики) можно применять местно, но при подозрении на проникновение процесса в подкожную клетчатку, мягкие ткани, тем более в кровь, местным применением препаратов ограничиваться нельзя, необходимо получение и резорбтивного эффекта внутривенным или внутримышечным введением. Местно предпочитают наносить новорожденным растворы антисептиков, приготовленные на воде, а не на спирте, который может повредить кожу ребенка (высушивание, слущивание, мацерация и пр.).

**Антибиотики. Пенициллины.** Бензилпенициллин натриевая соль все еще сохраняет влияние на пневмококки, гемолитические стрептококки группы А, менингококки, стафилококки и некоторые другие микроорганизмы, хотя многие штаммы названных микроорганизмов, особенно высеваемых в стационарах и с кожи медицинского персонала, устойчивы к нему.

Обычно  
ной дозе 50  
3 дней жиз  
новорожден  
гите, суточн  
до 1 млн. Б  
лин являетс  
мозгового фа  
сопровождая  
тонино-клом  
нициллина  
лых случаях  
ной терапии  
Даже у  
быстро выв  
низма равен  
1—2 и 2—4  
ками на пр  
димым введ  
с конца пер  
ность бензи  
вать в кана  
венную экс  
ция пеници  
и концентр  
фективност  
других пен  
жать, а сл  
получить д  
Новоц  
центраций  
рых инфек  
денных не  
Фенол  
нокишечно  
создает ко  
инфекций  
применять  
Метил  
локсаци  
инфекции.  
кокка, раз  
торые из  
эффект д  
пеницилли  
поэтому х  
сти. Меж  
И все же



Обычно его вводят внутримышечно или внутривенно в суточной дозе 50 000 ЕД/кг, разделенной на 2 инъекции детям первых 3 дней жизни и на 3—4 инъекции в последующие дни периода новорожденности. При тяжелой инфекции, например при менингите, суточную дозу увеличивают до 100—300 тыс. ЕД, иногда до 1 млн. ЕД на 1 кг массы тела. Следует учесть, что пенициллин является антагонистом гамма-аминомасляной кислоты (тормозного фактора в ЦНС), и введение высоких его доз может сопровождаться повышением возбудимости и даже развитием тонико-клонических судорог. Поэтому столь высокие дозы пенициллина должны применяться лишь в исключительно тяжелых случаях, непродолжительно и под защитой противосудорожной терапии, например фенobarбиталом.

Даже у новорожденных бензилпенициллин сравнительно быстро выводится почками. Период его полувыведения из организма равен 3,4—3,2 ч (у детей до 1 нед), 1,74 и 1,4 ч (у детей 1—2 и 2—4 нед соответственно). Ускорение его выведения почками на протяжении первого месяца жизни и делает необходимым введение бензилпенициллина 3—4 раза в сутки, начиная с конца первой недели жизни. Здесь следует отметить способность бензилпенициллина (и других пенициллинов) стимулировать в канальцах почек новорожденных детей активную собственную экскрецию. Поэтому при повторном их введении экскреция пенициллинов почками возрастает, что ведет к снижению и концентрации антибиотиков этой группы в крови, и их эффективности. Поэтому при назначении бензилпенициллина (и других пенициллинов) дозу препарата не только нельзя снижать, а следует даже несколько увеличивать для того, чтобы получить достаточный терапевтический эффект.

Новоциллин и тем более бициллины не создают концентраций в плазме крови, необходимых для подавления острых инфекционных процессов, а потому практически у новорожденных не применяются.

Феноксиметилпенициллин всасывается из желудочно-кишечного тракта лучше, чем бензилпенициллин, но все же не создает концентраций, необходимых для ликвидации тяжелых инфекций (пневмонии, сепсиса, менингита), а потому лучше применять другие препараты этой группы.

Метициллин, оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин используются *только при стафилококковой инфекции*. Они не только устойчивы к бета-лактамазе стафилококка, разрушающей лактамное кольцо пенициллинов, но некоторые из них (оксациллин, метициллин) угнетают ее, усиливая эффект других пенициллинов. Однако большинство из этих пенициллинов хорошо связывается с белками плазмы крови и поэтому хуже проникает в ткани вообще и в клетки в частности. Между тем стафилококки — внутриклеточная инфекция. И все же Н. Eichenwald и G. McCracken (1978) отмечают, что



они более эффективны против стафилококков, чем эритромицин, линкомицин, аминогликозидные антибиотики, тетрациклин или левомецетин. Против других возбудителей (стрептококков, пневмококков) они неэффективны сами и не усиливают активность других антибиотиков.

Метициллин в виде натриевой соли вводят новорожденным внутримышечно в суточной дозе 50—100 (в первые 3 дня жизни) или 100—150 мг/кг, разделенной на 2 (первые 3 дня жизни) или 4 инъекции (в период с 1-й по 4-ю неделю). Как и бензилпенициллин, метициллин быстро выводится почками. Более высокие дозы препарата назначать опасно, так как он обладает нефротоксическим действием и способностью вызывать геморрагический цистит. Эти нежелательные эффекты могут возникнуть не только от высоких доз, но и при длительном назначении метициллина в обычных дозах (больше 2 нед, а у некоторых детей и через 5—7 дней).

Используя метициллин, следует учитывать, что его растворы нестабильны даже в слабокислых жидкостях, таких как изотонические растворы глюкозы и натрия хлорида. Поэтому при внутривенном капельном вливании, длящемся даже 15—30 мин, раствор должен быть подщелочен добавлением натрия гидрокарбоната до pH 7—7,4.

Оксациллин, флоксациллин и диклоксациллин из желудочно-кишечного тракта всасываются, но все же не настолько, чтобы создать концентрации, эффективные для борьбы со стафилококковыми пневмониями, сепсисом или менингитом. К тому же в плазме крови они хорошо связаны с белками. Поэтому новорожденным есть смысл их назначать только парентерально, преимущественно внутримышечно. Оксациллина натриевую соль вводят в суточной дозе 100 мг/кг (первые 3 дня жизни) и 150—200 мг/кг (с 1-й по 4-ю неделю жизни), разделенных на 2 (первые 3 дня) или 4 (последующие дни) инъекции. Флоксациллин и диклоксациллин вводят так же и примерно в таких же дозах.

Ампициллин относится к пенициллинам широкого спектра действия. Основное его значение заключается в подавлении различных грамотрицательных микроорганизмов, включая *Neisseria meningitidis*, возбудителя коклюша, гонококков, менингококков, протей (*mirabilis*), различных линий *E. coli*, сальмонелл, и, кроме того, в подавлении возбудителей листериоза, энтерококков. Против пневмококков, стрептококков групп А и В его эффективность равна таковой бензилпенициллина.

К ампициллину постепенно развивается устойчивость, и многие штаммы кишечной палочки и сальмонелл мало реагируют на него, иногда лишь на очень высокие концентрации. Н. Eichenwald, G. McCracken (1978) подчеркивают, что, поскольку не все энтеробактерии чувствительны к ампициллину, то его не следует назначать детям с серьезной грамотрицательной энте-

ральной и  
тельности  
Ампици  
из желудка  
ворожден  
выводящ  
микроорга  
высокой е  
доть парен  
Не всос  
вызывает  
тельного п  
денных) к  
верстия. Н  
гут развит  
но значите  
Ампици  
собных вы  
специфичес  
алергическа  
между 7-м  
лизированной  
бывает об  
желых сл  
окрашиван  
зает в теч  
жения тер  
встречаетс  
1980]. При  
что имеет  
ности ви  
в раствора  
торые и  
симптомов  
появление  
к дальней  
Назнач  
(первые 3  
ющие дни  
нингите д  
(первые 3  
при том ж  
Дальн  
татов, но  
фектов, к  
ЦНС. У  
300 мг/(  
судороги



ральной инфекцией без лабораторного подтверждения чувствительности к нему возбудителя.

Ампициллин хорошо, но все же не полностью, всасывается из желудочно-кишечного тракта. Через рот его назначают новорожденным относительно редко — при инфицировании мочевыводящих путей, отите, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами. При тяжелых же заболеваниях, требующих высокой его концентрации в крови, ампициллин следует вводить парентерально.

Не всосавшийся из желудочно-кишечного тракта ампициллин вызывает раздражение слизистых оболочек, приводя у значительного процента детей (до 30 % и выше, особенно у новорожденных) к рвоте, поносу, гиперемии кожи около анального отверстия. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта могут развиваться и после парентерального введения ампициллина, но значительно реже.

Ампициллин относится к числу лекарственных средств, способных вызывать псевдоаллергические реакции при отсутствии специфических антител, дегрануляции тучных клеток. Псевдоаллергическая реакция на ампициллин заключается в появлении между 7-м и 12-м днями от начала лечения симметрично локализованной сыпи на внутренней поверхности конечностей. Сыпь бывает обычно макулярной, иногда с образованием папул. В тяжелых случаях сыпь становится пурпурной с десквамацией и окрашиванием кожи. Эта сыпь обычно транзиторная, она исчезает в течение 5 дней, независимо от прекращения или продолжения терапии ампициллином. У новорожденных такая сыпь встречается реже, чем у старших детей и взрослых [Dewdney J., 1980]. Причина появления этой сыпи неизвестна, но допускают, что имеет значение кооперативное воздействие инфекции, в частности вирусов, и полимера ампициллина, содержащегося в растворах, на В-лимфоциты, освобождающие лимфокины, которые и приводят к возникновению сыпи. Если нет других симптомов, свидетельствующих об аллергизации ребенка, то появление названной сыпи не является противопоказанием к дальнейшему применению ампициллина.

Назначают ампициллин обычно в суточной дозе 50 мг/кг (первые 3 дня жизни) в 2 инъекции и 50—150 мг/кг (последующие дни периода новорожденности) в 3—4 инъекции. При менингите дозу ампициллина увеличивают до 100—150 мг/(кг·сут) (первые 3 дня жизни) и до 200 мг/(кг·сут) в последующие дни при том же числе инъекций.

Дальнейшее увеличение дозы не ведет к улучшению результатов, но повышает опасность возникновения токсических эффектов, как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и ЦНС. У ребенка повышается возбудимость, от доз выше 300 мг/(кг·сут) могут даже развиваться клонико-тонические судороги (результат антагонизма с гамма-аминомасляной



кислотой). Поскольку препарат угнетает грамотрицательную инфекцию, то при назначении ампициллина через рот возникает опасность развития дисбактериоза, появления в фекалиях резистентной к нему синегнойной палочки, клебсиелл, дрожжевых грибов. У новорожденных описано временное повышение активности печеночных трансаминаз в период назначения ампициллина. Внутримышечное ведение может сопровождаться повреждением ткани.

Амоксициллин по спектру действия похож на ампициллин, но отличается от него лучшим всасыванием из желудочно-кишечного тракта, его можно назначать через рот не только при легких, но и при более тяжелых инфекционных заболеваниях, применяя меньшие дозы на 1 кг массы тела. Он меньше раздражает слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. В кишечнике реже появляются резистентные к нему микроорганизмы.

Карбенициллин обладает почти таким же спектром действия, что и ампициллин. К сожалению, все микроорганизмы, устойчивые к ампициллину, устойчивы и к карбенициллину. Отличается он от ампициллина способностью эффективно подавлять синегнойную палочку, индолположительные штаммы протей и бактероиды. Для борьбы с соответствующими инфекциями его и применяют. Из желудочно-кишечного тракта он плохо всасывается, поэтому его вводят внутримышечно или внутривенно: детям в первые 3 дня жизни — 100—150 мг/кг в сутки внутримышечно или 50—100 мг/кг внутривенно в 3 инъекции; детям в последующие дни периода новорожденности и внутривенно, и внутримышечно вводят 4 раза в сутки суточные дозы 50—100 мг/кг и 250—400 мг/кг соответственно.

В ЦНС карбенициллин проникает плохо, но в другие ткани достаточно хорошо, и создает высокие концентрации в моче.

Назначение карбенициллина может сопровождаться такими же осложнениями, как и назначение ампициллина. Кроме того, он способен снижать агрегацию тромбоцитов и вызывать геморрагии. По нашему впечатлению, из всех антибиотиков, применяемых у новорожденных, карбенициллин наиболее часто вызывает геморрагический синдром. Большие его дозы могут вызвать гипонатриемию и гипокалиемию.

При заболеваниях, вызванных синегнойной палочкой, хороший эффект, как уже сказано, получается от сочетания карбенициллина с гентамицином (или канамицином). Но их нельзя вводить в одном шприце, так как карбенициллин инактивирует эти аминогликозидные антибиотики.

**Цефалоспорины.** В современной медицине используют большую группу полусинтетических цефалоспоринов. Из них в СССР в основном применяют цефазолин (кефзол) и цефалоридин (цепорин), но иногда назначают и другие препараты этой группы — цефотаксим (клафоран), цефуроксим (кетацеф).

Пока н  
Его можно  
ра действи  
ные стафи  
бактерии:  
энтеробакт  
рины) ус  
кокками, н  
отрицатель  
Цефазо  
этом он м  
меньше, че  
все ткани  
водится ке  
реции. На  
кефзола (и  
назначении  
дение креа  
снижать до  
жутки меж  
нии более  
и особенно  
обладающи  
Доза це  
3 инъекции  
Цефал  
спинальную  
нии менинг  
нефротокси  
назначении  
Аминогл  
амикацин, т  
в основном  
терий, хотя  
положитель  
биотиков з  
болевания,  
жет быть ч  
Основна  
педиатр об  
сичность, с  
щественно  
тиков мож  
приводит  
и немным.  
травмы гол  
Ототокс  
от концент



Пока наибольшее значение имеет цефазолин (кефзол). Его можно отнести к препаратам относительно широкого спектра действия, так как он влияет не только на грамположительные стафилококки и стрептококки, но и на грамотрицательные бактерии: токсигенные кишечные палочки, протей, клебсиеллы, энтеробактерии, *Neisseria meningitidis*. Цефазолин (и другие цефалоспорины) устойчив к бета-лактамазам, продуцируемым стафилококками, но разрушается лактамазами, продуцируемыми грамотрицательными бактериями.

Цефазолин вводят преимущественно внутримышечно; при этом он может раздражать мышечную ткань, но значительно меньше, чем другие цефалоспорины. Он хорошо проникает во все ткани и жидкости, за исключением cerebrospinalной. Выводится кефзол почками путем фильтрации и канальцевой секреции. На фоне сниженного очищения креатинина экскреция кефзола (и других цефалоспоринов) снижается. Поэтому при назначении цефалоспоринов необходимо контролировать введение креатинина с мочой и при нарушении этого процесса снижать дозы названных препаратов и/или увеличить промежутки между их введениями. Особенно это нужно при назначении более «старых» препаратов — цефалоридина (цепорина) и особенно одного из первых цефалоспоринов — цефалотина, обладающих нефротоксическим действием.

Доза цефазолина — 50—60 мг/(кг·сут), назначаемая в 2—3 инъекции внутримышечно (реже — внутривенно).

Цефалоридин (цепорин) способен проникать в cerebrospinalную жидкость, поэтому его иногда применяют при лечении менингитов (2 мг/кг на введение). Однако он опасен из-за нефротоксичности, особенно возрастающей при одновременном назначении аминогликозидных антибиотиков.

**Аминогликозидные антибиотики:** гентамицин, канамицин, амикацин, тобрамицин, сизомицин, мономицин. Эти антибиотики в основном используют для подавления грамотрицательных бактерий, хотя они способны воздействовать и на некоторые грамположительные микроорганизмы. Выбор одного из этих антибиотиков зависит от чувствительности к нему возбудителя заболевания, так как резистентный к одному из них микроб может быть чувствителен к другому препарату из данной группы.

Основная особенность этой группы антибиотиков, которую педиатр обязан учитывать при их назначении, — это их ототоксичность, особенно проявляющаяся у новорожденных, преимущественно у недоношенных детей. Под влиянием этих антибиотиков может возникнуть деструкция кохлеарных волосков, что приводит к необратимой глухоте. Глухой ребенок становится и немым. Способствуют развитию этого осложнения родовые травмы головы и мозга, отиты, перенесенная в родах гипоксия.

Ототоксический эффект находится в прямой зависимости от концентрации препарата в плазме крови, определяющей



проникновение и его содержание в лимфе внутреннего уха. Так, ототоксическая концентрация гентамицина в плазме крови — 10—12 мкг/мл, а канамицина — 30 мкг/мл [McCracken G. et al., 1977]. Концентрации в плазме крови зависят как от дозы и частоты введения антибиотиков, так и от скорости элиминации препарата почками. Интенсивность же выделительной функции почек новорожденных, особенно недоношенных (как отмечено в гл. 3), очень нестабильна; она может меняться в зависимости от гестационного и постнатального возраста, массы тела при рождении, гипоксии в родах и многих других факторов, включая патологию мочевыделительной функции органа. Поэтому от одной и той же дозы антибиотиков данной группы у детей могут возникнуть неодинаковые концентрации в плазме крови. Например, от дозы гентамицина 2,5 мг/кг у 73 % недоношенных детей возникла терапевтическая концентрация в плазме 3—8 мкг/мл, а у 16 % — токсическая (выше 10 мкг/мл) [Bickenbach R. et al., 1977].

Гентамицин — очень часто применяемый аминогликозидный антибиотик. Он подавляет грамотрицательные, отчасти грамположительные микроорганизмы, микобактерии. Его с успехом используют при заболеваниях разнообразной локализации, вызванных преимущественно грамотрицательными бактериями, включая синегнойную палочку.

Из желудочно-кишечного тракта всасывается плохо; после инъекций легко проникает во все ткани и жидкости, кроме цереброспинальной. В нее он иногда попадает при наличии менингита, но степень проникновения у больных неодинакова. М. Chang и соавт. (1975) его не обнаружили в ликворе детей с менингитом, вызванным грамотрицательными бактериями.

Гентамицин является хорошим синергистом ампициллина (и других пенициллинов) при любой локализации чувствительной к ним инфекции, но при менингите их синергизма нет, в цереброспинальной жидкости и в менингеальных оболочках функционирует только ампициллин [Ghang M. et al., 1975]. Период полувыведения гентамицина из организма новорожденных зависит не только от постнатального возраста, но и от массы тела при рождении ребенка. Так, F. Eshelman и соавт. (1976) отметили, что полупериод выведения гентамицина почками у новорожденных с массой тела при рождении 1,5 кг равен 11½ ч; 1,5—2 кг — 8 ч, и у детей с массой при рождении больше 2 кг — 4½—5 ч. Через месяц после рождения таких различий нет, и, независимо от массы тела, период полувыведения гентамицина равен 3—3½ ч. У новорожденных, перенесших тяжелую гипоксию в родах, элиминация гентамицина (и других аминогликозидных антибиотиков) дольше остается более длительной, превышая 3—4 ч.

Как уже сказано, ототоксические концентрации гентамицина в плазме крови равны 10—12 мкг/мл. Следует учесть, что уро-



вень гентамицина в крови одного и того же ребенка нестабилен. С. Tancrede и соавт. (1980), учитывая это обстоятельство, считают, что при невозможности контролировать уровень названного антибиотика в плазме крови, начальная доза для новорожденного до 10-дневного возраста не должна быть выше 2 мг/кг внутримышечно каждые 12 ч или 1,5 мг/кг каждые 8 ч. Однократную дозу в 3 мг/кг можно назначить только при наличии контроля за уровнем антибиотика в крови. В. А. Красикова и соавт. (1977) успешно применяли гентамицин в суточной дозе 3—4 мг/кг (в 3 инъекции) у недоношенных детей в возрасте 5—45 дней (с массой тела при рождении 850,0—2430,0). Авторы отмечают, что эффективные концентрации сохраняются в крови в течение 6—8 ч.

При повторном введении 3 мг/кг и более высоких однократных доз происходит кумуляция гентамицина в крови и в тканях. Кумулирует гентамицин (и другие антибиотики этой группы) и у детей с нарушенной выделительной функцией почек. Поэтому при снижении диуреза, ухудшении клиренса креатинина необходимо препарат отменять. Поскольку при ухудшении выделительной функции почек нередко назначают мочегонные, то здесь уместно отметить, что фуросемид, этакриновая кислота (урегит) и отчасти тиазиды способны усилить ототоксическое действие аминогликозидных антибиотиков.

Если отсутствует возможность контролировать уровень антибиотика в плазме крови и интенсивность выведения креатинина, то длительность введения гентамицина не должна превышать 5—6 дней, иначе велика опасность его кумуляции и появления токсических эффектов.

После отмены гентамицина ребенку нельзя назначать другие антибиотики этой группы на протяжении месяца, так как они способны задерживаться в ликворе внутреннего уха в течение этого времени.

Токсические эффекты гентамицина (и других аминогликозидных антибиотиков) заключаются не только в ототоксичности, но и в нефротоксичности, в способности нарушать нервно-мышечную передачу импульсов, что проявляется в прекращении сокращений дыхательных мышц (межреберных и диафрагмы). Нефротоксический эффект обычно обратим, он исчезает после отмены препарата, но все же не следует доводить до нарушения функции почек. Даже у здоровых взрослых людей введение аминогликозидных антибиотиков может привести к повышению в плазме крови уровня аланин-аминопептидазы, что свидетельствует о повреждении мембран проксимальных канальцев. Чем дольше вводят эти антибиотики, тем более выражен этот эффект. Он исчезает через 1 нед после отмены препарата. Остановка дыхания преимущественно возникает у ослабленных, истощенных детей. Ее можно устранить внутривенным медленным введением 0,3—0,5 мл/кг 10 % раствора



кальция глюконата и 0,018 мл/кг 0,05 % раствора прозерина на фоне предварительной инъекции атропина сульфата (0,018 мл/кг 0,1 % раствора). До введения этих препаратов необходимо производить искусственную вентиляцию легких.

Длительное (дольше 1 нед) введение гентамицина (и других аминогликозидных антибиотиков) угнетает процессы активного всасывания питательных веществ и витаминов из желудочно-кишечного тракта, приводя к нарушениям обмена и к гиповитаминозам. Кроме того, может развиваться дисбактериоз.

Описаны случаи тяжелых интоксикаций гентамицином новорожденных детей из-за передозировки. При этом возникают нервно-мышечный блок и признаки острого поражения почек: гематурия, пиурия, альбуминурия. Для борьбы с интоксикацией используют: перитонеальный диализ, удаляющий гентамицин из организма; средства, устраняющие нервно-мышечный блок (см. выше). При таком способе лечения через 14—18 мес у детей не обнаружили нарушений функции почек и слуха [Fuqua D. et al., 1981].

Однократная доза гентамицина детям первых 10 дней — 1,5—2 мг/кг, вводимая 2 раза в сутки. В остальные дни периода новорожденности дозу несколько увеличивают — до 2,5 мг/кг и вводят ее 3 раза в сутки. Как уже сказано, обычный курс лечения не должен превышать 5—7 дней.

Канамицин по спектру действия, фармакокинетике и токсичности очень похож на гентамицин. Вместе с тем его ототоксические концентрации в плазме крови выше и равны 30 мкг/мл. Период его полувыведения из сыворотки крови у новорожденных колеблется от 4,3 до 8,7 ч. Чем меньше масса тела у ребенка, тем медленнее он элиминирует из его организма [Howard J. et al., 1973]. Дозы канамицина представлены в табл. 34.

Таблица 34

Однократные дозы канамицина (мг/кг) для внутривенного или внутримышечного введения  
[McCracken G., Threlkeld N., 1976]

Новорожденным с массой тела при рождении, г	Возраст	
	7 дней и меньше	больше 7 дней
Меньше 2000	7,5 каждые 12 ч	10 каждые 12 ч
Больше 2000	10 » 12 ч	10 » 8 ч

Амикацин — новый аминогликозидный антибиотик, все шире входящий в лечение инфекций у новорожденных. Это связано, с одной стороны, с увеличением числа и процента штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к гентамицину и канамицину, среди возбудителей неонатальных инфекций, а с



другой стороны, с меньшей токсичностью антибиотика, вернее с большей его терапевтической широтой. К тому же амикацин устойчив ко многим бактериальным ферментам, инактивирующим другие аминогликозидные антибиотики. Применяют амикацин в основном при инфицировании грамотрицательными бактериями с разной локализацией процесса.

Обычно его вводят внутримышечно или внутривенно по 7,5 мг/кг 2 раза в сутки всем новорожденным, включая недоношенных [Want S. et al., 1979]. Такие дозы создают и поддерживают терапевтическую концентрацию в течение суток. После 2 нед жизни эту дозу, даже недоношенным детям, можно увеличивать (табл. 35) [Prober Ch. et al., 1981].

Таблица 35

Концентрация амикацина в крови  
недоношенных детей после внутримышечного  
введения 7,5 мг/кг массы тела  
[Prober Ch. et al., 1981]

Возраст дни	Максимальная концентрация в сыворотке крови, мкг/мл	Средняя кон- центрация между введе- ниями, мкг/мл
Меньше 14	22,3	$6,7 \pm 2,6$
15—28	21,4	$5,1 \pm 3,1$
Больше 28	19,8	$4,1 \pm 1,8$

Терапевтическая эффективность препарата высока, как уже сказано, при разной локализации процесса, но, к сожалению, не при менингите, так как и амикацин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Поскольку менингиты, вызванные грамотрицательными бактериями, — нередкое явление у новорожденных детей, то для их лечения начали использовать метод введения его в боковые желудочки мозга. Интралюмбальное введение препарата мало или совсем неэффективно (см. гл. 3).

Р. Wright и соавт. (1981) изучали фармакокинетику амикацина, инфузию которого производили через специальный катетер из резервуара Рикмана в боковые желудочки мозга. Начальная доза, введенная в резервуар, — 5 мг, а последующие дозы вводили (тоже в резервуар) с таким расчетом, чтобы создавать в ликворе концентрацию, превышающую минимально подавляющую концентрацию (МПК) для данного возбудителя в 10 раз. При таком введении в ликворе из желудочков мозга концентрация амикацина в 5—100 раз превышала МПК, а в люмбальной жидкости — в 10 раз. Положительная грамотрицательная культура в ликворе сохранялась в течение 5—6 дней, но ее количества снижались в 10 раз каждые 24 ч. Авторы приводят результаты лечения амикацином детей с грамотрицательным менингитом за 1972—1977 гг. (табл. 36).

Аналогичные положительные результаты внутрижелудочкового введения амикацина приводят и другие авторы. G. Hammersen и L. Wille (1981) сообщили о таком способе введения не только амикацина (4 мг в 1 мл дистиллированной воды), но и других аминогликозидных антибиотиков: гентамицина и



тобрамицина по 2 мг в 1 мл дистиллированной воды (1 раз в сутки). Они также отмечают положительный результат.

Внутрижелудочковое введение амикацина (а также гентамицина или тобрамицина) оказалось эффективным при менингите, вызванном *E. coli*, *Citrobacter diversus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morganii*, *Streptococcus faecalis*.

Хотя амикацин и менее токсичен, чем гентамицин, все же следует быть осторожным при его назначении, так как при длительно сохраняющихся в крови концентрациях выше 15–30 мкг/мл он потенциально ототоксичен.

Тобрамицин, сизомицин только начинают применять в педиатрии в случае неэффективности других антибиотиков

Таблица 36

Эффективность лечения новорожденных, больных менингитом, амикацином при разных путях его введения  
[Wright P. et al., 1981]

Группа больных	Отношение числа смертей к общему числу больных	
	Системное введение	Системное + внутрижелудочковое введение
Нормальные новорожденные	9*/15	0/5
Новорожденные со структурными дефектами черепа и мозга	0/4	0/5

\* 6 из 9 детей умерли в течение 24 ч от начала терапии.

Поэтому при повторном введении может произойти кумуляция препарата в тканях [Yoshioka H. et al., 1979].

Сизомицин вводят новорожденным в дозе 2,8–6,6 мг/кг в сутки. Суточную дозу делят на 2 внутримышечных инъекции. Курсовая доза колеблется (в зависимости от тяжести заболевания и от одновременного назначения ампициллина) от 41 до 225 мг [Henriksson P. et al., 1977].

Мономицин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта; исключением являются недоношенные дети, у них он может всосаться. При инфицировании кишечника патогенными грамотрицательными бактериями его назначают через рот, рассчитывая на развитие эффекта только в просвете кишечника. Применяют мономицин в виде раствора, разводя 0,005–0,01 препарата в 1 мл кипяченой воды и добавляя затем к нему са-

аминогликозидного ряда. Однократная доза тобрамицина для новорожденных и грудных детей — 2,5 мг/кг внутривенно или внутримышечно. Эту дозу (применяемую и по окончании периода новорожденности) [Панкова П. Ф. и др., 1979] повторяют 2–3 раза в сутки [Davies P., 1978], но при необходимости увеличивают до суточной дозы 10 мг/кг. В период с 1-го по 7-й день жизни полувыведение тобрамицина из сыворотки крови укорачивается с 7,3 до 2 ч. За 8 ч у новорожденных с мочой выводится около 26,8 % введенной дозы.

харный сир  
ная на 3—  
каций, нор  
в случае чу  
вание. Дл  
также не  
дисбактери  
оболочки к  
у недоноше  
Паренте

щено, так  
антибиотик  
стью.

Макрол  
применяем  
мицин. О  
рожденных  
возбудител  
лококков, м  
ганизмов.

Преиму  
новорожден  
пневмококк  
фект при з  
ганизмами,  
штамма.

Эритро  
новорожден  
более тяже  
ции или лу  
избежать р  
этой цели  
натрия хло  
1 мл. Внут  
ректальное  
стой обол  
приеме чер  
ние слизис  
желудочно-

Эритро  
организма,  
ном виде с  
ции, способ  
мы. Хотя  
влияние на  
ме ксанти  
медленнее  
вода к и  
8 и. в.



харный сироп. Обычная доза — 20—25 мг/кг в сутки, разделенная на 3—4 приема. Терапевтический эффект (урежение дефекаций, нормализация стула) развивается в течение 2—5 дней — в случае чувствительности штамма, вызвавшего данное заболевание. Длительное применение мономицина, больше 5—7 дней, также не рекомендуется, так как велика опасность развития дисбактериоза и нарушения транспортной активности слизистой оболочки кишечника, приводящие к синдрому мальабсорбции. У недоношенных детей может развиваться ототоксический эффект.

Парентеральное ведение мономицина новорожденным запрещено, так как по сравнению с другими аминогликозидными антибиотиками мономицин обладает наибольшей ототоксичностью.

**Макролиды** (эритромицин, олеандомицин). Наиболее часто применяемым из этой группы антибиотиков является эритромицин. Он подавляет возбудителей многих заболеваний новорожденных: стрептококков, пневмококков, хламидий, листерий, возбудителей коклюша, дифтерии, некоторые штаммы стафилококков, многие штаммы энтерококков и анаэробных микроорганизмов.

Преимущественно эритромицин используют при заболеваниях новорожденных, вызванных гемолитическими стрептококками и пневмококками, но он оказывает хороший терапевтический эффект при заболеваниях, вызванных вышеназванными микроорганизмами, при условии чувствительности к нему конкретного штамма.

Эритромицина аскорбинат или фосфат предпочитают вводить новорожденным внутривенно в суточной дозе 20—40 мг/кг (в более тяжелых случаях — до 50 мг/кг), разделенной на 2 инъекции или лучше капельные инфузии, в течение 30—60 мин, чтобы избежать раздражения и последующего воспаления вен. Для этой цели эритромицин разводят в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы из расчета 1 мг антибиотика в 1 мл. Внутримышечные инъекции эритромицина болезненны, ректальное введение может вызвать резкое раздражение слизистой оболочки и даже последующее появление проктита. При приеме через рот у новорожденных также возможно раздражение слизистой оболочки, приводящее к расстройству функции желудочно-кишечного тракта.

Эритромицин хорошо проникает во все ткани и жидкости организма, кроме cerebrospinalной. Выводится в неизмененном виде с желчью и мочой, создавая в них высокие концентрации, способные подавить чувствительные к нему микроорганизмы. Хотя он и не обезвреживается в печени, но оказывает влияние на ее функции; особенно это отражается на метаболизме ксантинов. Эуфиллин, введенный на фоне эритромицина, медленнее исчезает из организма и может кумулировать, приводя к интоксикации.



Чаще эритромицин назначают при инфицировании дыхательных путей, в том числе при пневмониях различной этиологии.

Все большее значение приобретает эритромицин при лечении новорожденных, инфицированных хламидиями в процессе родового акта. По данным зарубежных авторов, 4—20 % женщин, преимущественно молодых, являются здоровыми носителями хламидий [Salomon J. et al., 1981]. У 35—50 % детей, родившихся от инфицированных матерей, через 5—14 дней появляются обильное отделение секрета из носа, конъюнктивит, а еще через некоторое время (1—2 нед) развиваются одышка, упорный коклюшеподобный кашель (без приступов), приводящий нередко к рвоте, обилие сухих хрипов в легких (нередко и стридор), инфильтративные тени в легких (на рентгенограмме). Все это позволяет поставить диагноз пневмонии. Температура, как правило, нормальная. В анализе периферической крови типична эозинофилия [Phillips C., 1979]. Диагноз ставят на основании обнаружения комплементфиксирующих антител или специфических включений в эпителий конъюнктивы. В отечественной литературе появились описания летальных исходов при хламидийной пневмонии [Цинзерлинг А. В., 1981], хотя сообщений о таком исходе в зарубежной литературе, по данным С. Phillips (1979), не было. Без лечения заболевание длится несколько недель, месяцев. Введение эритромицина (50 мг/кг в сутки в течение 15—20 дней) приводит к клиническому улучшению на 5-й день, а к рентгенологическому — на 3-й неделе [Salomon J. et al., 1981]. Хорошие результаты обнаруживают при лечении детей, больных коклюшем. Назначение эритромицина сопровождается санацией слизистых оболочек через 3—6 дней; в контрольной же группе аналогичный эффект достигается лишь после 12-го дня [Lambert H., 1979].

Эритромицин — один из наименее токсичных антибиотиков, но иногда он вызывает холестаз. При приеме через рот у новорожденных, как уже сказано, может быть расстройство функции желудочно-кишечного тракта.

Олеандомицин фосфат у новорожденных используют реже, чем эритромицин, так как он несколько более токсичен. Обычная его суточная доза — 15—20 мг/кг, разделенная на 2 внутривенные инфузии. Раствор получают, разводя олеандомицин в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы (2 мг в 1 мл). Если не удастся попасть в вену, то иногда вводят и внутримышечно, но эти инъекции болезненны, поэтому перед ними необходимо ввести 0,5 мл 0,25—0,5 % раствора новокаина.

Основным показанием к применению олеандомицина являются заболевания дыхательных, желчных и мочевыводящих путей. Назначение олеандомицина также может привести к появлению холестаза.

Линкомицин подавляет многие грамположительные микроорганизмы, включая стафилококки, бета-гемолитические стрепто-

кокки группы  
менингококки  
ных энтеро  
фект при  
щих ана  
Назнач  
разделен  
деленных  
Линком  
кишечного  
стную, и  
новорожде  
костной т  
Линком  
мо от путе  
домембран  
детей зака  
угнетением  
нием в е  
щих микро  
ficile. Их  
Подавляет  
биотик, о  
в связи с  
Кроме  
ного тракта  
функции п  
Левоми  
К нему во  
бактерици  
менингоко  
у грудных  
после пер  
того, лево  
прекращае  
robacter, с  
Strept. pne  
и, как пра  
Против  
левомицет  
у грудных  
применяет  
зистые обо  
приема че  
левомицет  
всасывают  
пазами дв  
зы. Осво  
8\*



кокки группы А; менее эффективен против энтеробактерий, менингококка, гонококка. Неэффективен против грамотрицательных энтеробактерий, но вызывает четкий терапевтический эффект при инфицировании бактероидами, т. е. при соответствующих анаэробных инфекциях.

Назначают его либо через рот в суточной дозе 30—60 мг/кг, разделенной на 4 приема, либо внутримышечно по 20 мг/кг, разделенных на 2 инъекции [Eichenwald H., McCracken G., 1978].

Линкомицин примерно на 50 % всасывается из желудочно-кишечного тракта; хорошо проникает во все ткани, включая костную, и жидкости, кроме цереброспинальной. Назначают его новорожденным при тяжелых формах сепсиса с поражением костной ткани.

Линкомицин может вызвать токсические эффекты, независимо от путей введения: рвоту, боли в животе, понос, иногда псевдомембранозный колит — тяжелое осложнение, у некоторых детей заканчивающееся летально. Его возникновение связано с угнетением нормальной микрофлоры кишечника и размножением в его просвете резистентных к нему токсинпродуцирующих микроорганизмов типа клостридий, в частности *Clostr. difficile*. Их токсин повреждает стенку кишечника, вызывая колит. Подавляет эти микроорганизмы ванкомицин (резервный антибиотик, очень редко назначаемый в период новорожденности в связи с его токсичностью).

Кроме названных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, линкомицин может вызвать желтуху и нарушения функции печени, лейко- и нейтропению.

**Левомецетин** — антибиотик широкого спектра действия. К нему возобновился интерес в связи с тем, что он обладает бактерицидным действием (т. е. уничтожает) *Нem. influenzae* и менингококки — наиболее частых возбудителей менингита у грудных детей (*Нem. infl.* обычно вызывает менингит у детей после периода новорожденности, начиная с 8-й недели). Кроме того, левомецетин вызывает бактериостатический эффект, т. е. прекращает деление, *E. coli*, *Klebs. pneumoniae*, *Serratia*, *Enterobacter*, стафилококков, стрептококков групп А, В, С, D и G, *Strept. pneumoniae*. Но к нему относительно резистентен протей и, как правило, нечувствительна синегнойная палочка.

Противомикробной активностью обладает только свободный левомецетин, но не его эфиры. К сожалению, сам левомецетин у грудных, тем более у новорожденных, детей практически не применяется, так как он горького вкуса, может раздражать слизистые оболочки и вызывать рвоту. В качестве препаратов для приема через рот обычно применяют стеарат или пальмитат левомецетина. Эти эфиры из желудочно-кишечного тракта не всасываются, необходимо их предварительное расщепление липазами двенадцатиперстной кишки или поджелудочной железы. Освобожденный левомецетин легко всасывается. Для



парентерального введения используют левомицетина сукцинат натрия. Он тоже не обладает противомикробной активностью, для ее достижения необходимо освобождение левомицетина из названного эфира специальными гидролазами печени или почек. Свободный левомицетин хорошо проникает во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную жидкость. Наибольшие концентрации возникают в печени, почках. Относительно содержания в ликворе и в мозговой ткани существуют разные сведения. Одни авторы указывают, что в ликворе может возникать концентрация, равная 50 % от уровня в плазме крови [Meisner H., Smith A., 1979], а другие подчеркивают, что в мозговой ткани концентрация левомицетина может быть в 9 раз выше, чем в плазме крови [Dajani A., Kauffman R., 1981].

У новорожденных после приема через рот левомицетин всасывается хуже, чем у детей более старшего возраста. Если у взрослых обычно его обнаруживают в крови через 20 мин, и максимальная концентрация возникает через 2 ч после приема через рот, то у новорожденных его выявляют в значительно меньшей концентрации, максимум которой появляется лишь через 12 ч. Это — результат недостаточной активности липазы двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (переводящей левомицетина стеарат или пальмитат в свободный левомицетин) и временного дефекта эпителиального всасывания в этом возрасте.

После внутривенного введения левомицетина сукцината концентрация свободного антибиотика тоже нарастает медленно. Максимальное содержание его в плазме у отдельных детей может различаться в 10 раз. Это связано с медленным и не всегда полным гидролизом эфира из-за недостаточности ферментативной активности печени и почек. К тому же левомицетина сукцинат может выводиться почками в количестве, составляющем 6—80 % от введенной дозы. В связи с этим даже полагают, что введенный через рот антибиотик (в виде пальмитата) лучше усваивается, чем после введения внутривенно [Powell D., Nahata M., 1982].

Обычно левомицетин подвергается восстановлению (нитро-группа превращается в аминогруппу), а затем глюкуронидации. Первый процесс происходит при участии цитохрома Р-450. У новорожденных оба этих процесса происходят недостаточно, но образуются особые метаболиты гликолевой кислоты. В результате у новорожденного с мочой, как и у взрослых, выводится 5—10 % активного левомицетина путем фильтрации. Это является основой применения его при инфицировании мочевыводящих путей.

Следует особо подчеркнуть, что на фоне стимуляторов функции печени, например фенобарбитала, применяемого в качестве противосудорожного средства у детей с менингитом или при лечении детей с гипербилирубинемией, метаболизм левоми-

цетина в печени к снижению тельно, и к нельзя одной другими ин стр. 48).

Обычно почек происходит у детей, по ление. Итого (активной) и старших ротке крови [Windorfer А. метаболизма рожденных дении может сического) ляции у о Поэтому сч ных можно уровня в пл

Период тела при ро меньше 37 н ружили, что жизни левои тей больше лется от 5 полужизни у пербилируби ста — и от о

Ориенти ным новоро первые 4 н доношенным и больше) — ные инъекци ные инъекци

Терапевт от 10 до 25 2—12 мкг/м биологическ в плазме кр чает активн та и глюкур

При нед левомицетин



цетина в печени даже новорожденных ускоряется, что приводит к снижению его активной фракции в плазме крови, а следовательно, и к меньшей его эффективности. Поэтому левомицетин нельзя одновременно назначать с фенobarбиталом, а также с другими индукторами ферментной активности печени (см. стр. 48).

Обычно экскреция глюкуронида левомицетина канальцами почек происходит у новорожденных меньше, чем у более старших детей, поэтому в сыворотке их крови происходит его накопление. Итогом этого является иное соотношение свободной (активной) фракции и глюкуронида левомицетина. У взрослых и старших детей неметаболизированный левомицетин в сыворотке крови составляет 90 %, а у новорожденных лишь 65 % [Windorfer A., Prinsheim W., 1977]. Как уже сказано, процесс метаболизма, особенно глюкуронидации левомицетина, у новорожденных происходит медленно, поэтому при повторном введении может произойти кумуляция неметаболизированного (токсического) левомицетина. Интенсивность метаболизма и кумуляции у отдельных новорожденных очень индивидуальна. Поэтому считается, что применять левомицетин у новорожденных можно лишь при условии регистрации и регуляции его уровня в плазме крови.

Период полужизни левомицетина у новорожденных с массой тела при рождении меньше 2500,0 и с гестационным возрастом меньше 37 нед обследовали J. Glazer и соавт. (1980). Они обнаружили, что в постнатальном возрасте 1—8 дней период полужизни левомицетина колеблется от 10 до 36 ч, у некоторых детей больше 48 ч, а у детей в возрасте 11 дней—8 нед он колеблется от 5<sup>1</sup>/<sub>5</sub> до 15,7 ч. Эти авторы отмечают, что период полужизни у детей названных групп не зависел от наличия гипербилирубинемии, гипотонии, а у детей — 1—8-дневного возраста — и от одновременного назначения фенobarбитала.

Ориентировочные суточные дозы левомицетина: недоношенным новорожденным (гестационный возраст — меньше 37 нед) первые 4 нед жизни — 25 мг/кг в 2 внутривенные инъекции; доношенным новорожденным (гестационный возраст — 38 нед и больше) — на первой неделе жизни — 25 мг/кг в 2 внутривенные инъекции, а с 2—4-й недели — 50 мг/кг тоже в 2 внутривенные инъекции [Meissner H., Smith A., 1979].

Терапевтическая концентрация в плазме крови колеблется от 10 до 25 мкг/мл, для наиболее чувствительных штаммов — 2—12 мкг/мл (при определении содержания левомицетина не биологическим, а химическим путем, по содержанию нитрогрупп в плазме крови, следует учесть, что последний способ не различает активный свободный левомицетин, от неактивных сукцината и глюкуронида левомицетина).

При недостаточности выделительной функции почек дозу левомицетина можно не снижать, так как при этом нарушается



выделение лишь нетоксичного глюкуронида левомецетина. При печеночной же недостаточности (холестаз и пр.) левомецетин можно назначать лишь при условии обязательного контроля его уровня в плазме крови. Если такой возможности нет, назначать левомецетин новорожденным нельзя. С. Sack и соавт. (1980) считают, что вообще детям левомецетин можно назначать только при условии контроля за его уровнем в крови, поскольку при назначении одинаковой дозы на 1 кг массы тела невозможно предвидеть его концентрацию в крови и период полужизни.

Токсические явления от применения левомецетина возникают у новорожденных при концентрации его в сыворотке крови больше 25 мкг/мл. В прямой зависимости от их величины и длительности назначения у ребенка развивается гипохромная анемия и гипотрофия. Могут быть тромбоцитопения и лейкопения. Картина костного мозга обычно без существенных отклонений от нормы. После отмены левомецетина эта патологическая картина крови исчезает в течение 12 дней, иногда несколько раньше. Левомецетин нарушает синтез гема и использование железа не только для образования гемоглобина, но и тканевых гемсодержащих дыхательных ферментов. В крови у детей при этом можно обнаружить повышенный уровень сывороточного железа. Помимо обратимой гипохромной анемии, левомецетин может вызвать фатальную апластическую анемию, встречающуюся с частотой 1 : 24 000—1 : 200 000 людей, получающих этот препарат. Возникновение апластической анемии не зависит от дозы и длительности применения левомецетина; она может развиваться как сразу, так и через несколько недель или месяцев после прекращения приема этого антибиотика. Механизм развития этой анемии и факторы, способствующие ее возникновению, пока неизвестны. Чаще она возникает у детей 3—7 лет, но может быть и при назначении левомецетина новорожденным [Schröter W., 1974].

При более высоких концентрациях левомецетина в сыворотке крови (больше 50 мкг/мл) у новорожденных первых 2—3 дней жизни, особенно у недоношенных, развивается синдром «серого коллапса». Через 3—4 дня после начала лечения у ребенка нарушается аппетит, появляются регургитация, «растяжение живота», гипотония, гипотермия, серая окраска кожи. Смерть возникает в течение 24—48 ч у 40 % детей. Речь идет об интоксикации неметаболизированным левомецетином. Если вовремя отменить препарат, то все названные явления постепенно, в течение 24—36 ч, исчезнут. Для ускорения выведения левомецетина из организма используют заменное переливание крови (ЗПК) или гемосорбцию. Так, D. Keesler и соавт. (1980) сообщили о тяжелой интоксикации новорожденного ребенка (в возрасте 85 ч), которому из-за ошибки в расчете дозы препарата ввели вместо 25 мг/кг 250 мг/кг левомецетина сукцината нат-



рия внутривенно. Через 12—24 ч у него снизилось отделение мочи, кожа приобрела серую окраску, появились эпизоды апноэ, брадикардия, через 20 и 24 ч дважды регистрировали остановку дыхания, потребовавшую интенсивную терапию. В крови у ребенка обнаружили при этом левомецетин в концентрации 135 мкг/мл. Ребенку произвели ЗПК (в течение 48 ч перелили 5400 мл крови); при этом уровень левомецетина в крови снизился до 10 мкг/мл, и ребенок был спасен. Во время ЗПК, для поддержания деятельности сердечно-сосудистой системы, производили вливание дофамина. S. Maueg и соавт. (1980) сообщили о тяжелом отравлении левомецетином 12-дневного мальчика (масса тела — 3200,0), которому тоже по ошибке передозировали левомецетин. У него тоже появился серый цвет кожи, снизилось артериальное давление до 40/20 мм рт. ст., развились летаргия, тахипноэ, метаболический ацидоз. Гемоперфузия через активированный уголь быстро ликвидировала признаки интоксикации. В последующие 72 ч у ребенка отмечали угнетение кроветворения, но оно постепенно исчезло.

Левомецетин способен угнетать активность ферментов печени, тормозя этим метаболизм других лекарств, назначаемых ребенку. В результате их элиминация из организма задерживается, могут развиваться кумуляция и интоксикация ими. Это относится к барбитуратам, бензодиазепинам, противовоспалительным средствам, глюкокортикоидам, теофиллину и др.

*Тетрациклины* новорожденным обычно не назначают, так как они нарушают у них функцию желудочно-кишечного тракта, печени, сердца, тормозят развитие скелета и зубов.

*Осложнения, возникающие при антибиотикотерапии и методы их профилактики.* Применение антибиотиков у новорожденных врач должен рассматривать как очень ответственную процедуру, требующую постоянного и тщательного наблюдения за состоянием больного ребенка.

Помимо названных специфических токсических осложнений, характерных для отдельных антибиотиков, эти препараты могут вызвать и неспецифические осложнения, иногда не менее опасные. Такие осложнения принято называть «биологическими». К ним относятся: дисбактериоз, вторичные инфекции, гиповитаминозы и подавление иммунитета. Все эти осложнения встречаются тем чаще, чем моложе ребенок, особенно часто у недоношенных детей. Преимущественно они возникают после назначения антибиотиков, подавляющих грамотрицательные микроорганизмы, нормально обитающие в кишечнике ребенка (см. стр. 203).

Результатом подавления нормальной микрофлоры может быть размножение в просвете кишечника устойчивых к назначаемому антибиотику стафилококков, некоторые штаммы которых вызывают тяжелые энтероколиты, дрожжевых грибов, приводящих к появлению молочницы и кандидамикоза разной



локализации, анаэробных микроорганизмов, например *Clostridia difficile*, вызывающих псевдомембранозный колит, и пр.

При псевдомембранозном колите, возникающем из-за длительного назначения антибиотиков (преимущественно линкомицина, но и других препаратов, например оксациллина, амоксициллина) и размножения в просвете кишечника *Clostr. difficile*, назначают ванкомицин в суточной дозе 10 мг/кг, разделенной на 2—4 медленные внутривенные инъекции [Schad U. et al., 1980]. Исчезновение нормальной микрофлоры означает нарушение синтеза ряда витаминов и потерю столь важного их источника для организма ребенка. Речь идет о тиаминах, рибофлавине, пиридоксине, фолиевой кислоте, витамине К.

Для профилактики кандидоза всем новорожденным, получающим антибиотики, подавляющие грамотрицательную микрофлору кишечника, рекомендуется назначать противогрибковые антибиотики нистатин или леворин: нистатин по 100—125 тыс. ЕД 4 раза в день через рот; леворин в суточной дозе 25 мг/кг, разделенной на 3—4 приема через рот.

Для своевременной диагностики дисбактериоза рекомендуется постоянно контролировать микрофлору кишечника. После отмены антибиотиков новорожденным, особенно недоношенным детям, следует назначить эубиотики (см. ниже).

Практически все антибиотики способны подавлять специфический иммунитет и неспецифическую резистентность организма к инфекции. Это имеет значение в любом возрасте, но особенно для новорожденных, у которых очень низка резистентность к грамотрицательным микроорганизмам.

Учитывая снижение образования витаминов микрофлорой кишечника в период назначения антибиотиков, а также повышенную потребность в них в период инфекционного процесса, вполне рационально назначать новорожденному ряд витаминных препаратов. Особенно важны: ретинол (витамин А), аскорбиновая кислота (витамин С), рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>), тиамин (витамин В<sub>1</sub>), пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>).

Поскольку угнетение неспецифической резистентности и специфического иммунитета тем больше выражено, чем дольше назначают антибиотики, следует иметь в виду, что наиболее рациональная длительность введения этих препаратов — 7—10 дней. Только при сепсисе, менингите, тяжелой пневмонии допускается и оправдан прием антибиотика на более длительный период времени — 2—3 нед, а иногда и дольше. При столь длительном приеме антибиотиков обязателен контроль за микрофлорой кишечника, назначение не только витаминов, но и переливание свежеситратной крови, которая содержит все факторы неспецифической резистентности и специфические антитела. Хорошо назначать «специфическую» плазму (антистафилококковую и пр.)

Эубио  
тающих  
препятст  
микроор  
венно 2  
ставляю  
Назв  
риоза, в  
кишечни  
можно и  
ками, та  
рин мож  
рапии, та  
терии. Л  
сутки, а  
в день [Е  
Сульф  
крайне р  
(бисепто  
держива  
та (при з  
рожденно  
Бакт  
стоящий  
Комбина  
микробн  
назначаю  
по отнош  
лочки, эн  
ях, вызва  
трим не н  
тивно по  
другим пр  
тогенные  
широк, он  
ные микр  
сываются  
ткани, вкл  
Назв  
нетику. С  
денных (г  
масса тел  
обнаружи  
прима и  
препарато  
висимости  
ла — 0,65  
новании ф



**Эубиотики** — высушенные препараты бактерий, обычно обитающих в кишечнике и создающих в нем нормальный биоценоз, препятствующий размножению других, в том числе патогенных, микроорганизмов. У новорожденных используют преимущественно 2 эубиотика — бифидобактерин и лактобактерин, представляющие собой высушенные бифидо- и лактобактерии.

Назначают их для профилактики или устранения дисбактериоза, вызываемого в основном антибиотикотерапией. Попадая в кишечник, бактерии оживают, заселяют его. Лактобактерин можно использовать и в процессе лечения ребенка антибиотиками, так как они не подавляют лактобактерии. Бифидобактерин можно вводить только после прекращения антибиотикотерапии, так как большинство антибиотиков угнетают бифидобактерии. Лактобактерин вводят за час до еды по 1,5—2 дозы в сутки, а бифидобактерин — за 30 мин до еды по 1 дозе 2—3 раза в день [Блохина И. Н., Дорофейчук В. Г., 1979].

**Сульфаниламидные препараты** у новорожденных применяют крайне редко. Тем не менее их, особенно в форме бактрима (бисептола), все же назначают в этом возрасте либо для поддерживающей терапии после ликвидации острой фазы менингита (при этом ребенок уже приближается к концу периода новорожденности или вышел из него), либо при наличии листериоза.

**Бактрим** (бисептол) — комбинированный препарат, состоящий из сульфаметоксазола и триметоприма (см. стр. 210). Комбинация этих препаратов дает более выраженный противомикробный эффект, чем один сульфаметоксазол (поэтому его назначают в меньшей дозе). Синергизм этих веществ отмечен по отношению ко многим возбудителям, кроме синегнойной палочки, энтерококков, микобактерий. Поэтому при заболеваниях, вызванных только что названными микроорганизмами, бактрим не назначают. Значение его состоит в том, что он эффективно подавляет различные микроорганизмы, устойчивые к другим противомикробным средствам, особенно протей и патогенные кишечные палочки. Спектр действия препарата очень широк, он подавляет и грамположительные, и грамотрицательные микроорганизмы разных видов. Оба вещества хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта и проникают во все ткани, включая ЦСЖ и мозг.

Назначая эти препараты, следует учитывать их фармакокинетику. Ch. Springer, F. Eyal (1982) исследовали ее у новорожденных (гестационный возраст — 28—40 нед, в среднем 33 нед, масса тела при рождении — 840,0—3100,0, в среднем 1800,0). Они обнаружили, что при внутривенном введении 5 мг/кг триметоприма и 25 мг/кг сульфаметоксазола период полужизни этих препаратов колеблется от 20 до 16 ч, находясь в обратной зависимости от клиренса креатинина. Клиренс сульфаметоксазола — 0,65 мл/мин, клиренс триметоприма — 3,31 мл/мин. На основании фармакокинетических данных эти авторы считают, что



насыщающая доза сульфаметоксазола равна 10 мг/кг, а поддерживающая (каждые 12 ч) — 3 мг/кг, аналогичные дозы триметоприма — 3 и 1 мг/кг. Названные дозы определены для внутривенного введения, но, видимо, аналогичные дозы могут быть применены и при введении через рот, так как оба препарата хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта.

Выпускают специальные таблетки для детей. Таблетка содержит 100 мг сульфаметоксазола и 20 мг триметоприма. Грудным детям препарат назначают по  $\frac{1}{4}$  таблетки (т. е. по 5 мг триметоприма и 25 мг сульфаметоксазола) на 1 кг массы тела в сутки, дозу делят на 2 приема через рот [Немет Й. и др., 1977]. Перед употреблением таблетки необходимо растереть. Для поддержания терапевтического эффекта, достигнутого при лечении менингита антибиотиками, бактрим назначают на 1—2 нед (после отмены антибиотиков). При токсоплазмозе и листериозе бактрим назначают длительно, иногда 1—2 мес.

Прием названного препарата может вызвать у новорожденных и грудных детей ряд нежелательных эффектов. Входящий в состав бактрима триметоприм может нарушить использование фолиевой кислоты в организме, приводя к типичной картине недостаточности этого витамина: нарушению функции желудочно-кишечного тракта, кроветворения, гипотрофии. Эти осложнения легко устранимы фолиевой кислотой (цитроворум-фактором), но труднее ликвидируются самой фолиевой кислотой, так как ее использование и превращение в фолиевую кислоту тормозит триметоприм. Сульфаниламид способствует превращению гемоглобина в метгемоглобин, приводя к гипоксии, метаболическому ацидозу. Для профилактики этого осложнения можно назначать восстанавливающие вещества и антиокислители — аскорбиновую кислоту, глюкозу и витамин Е. У детей с гипербилирубинемией сульфаниламиды могут снизить связывание билирубина белками плазмы и способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии, поэтому сульфаниламиды, в том числе и бактрим, противопоказаны новорожденным и грудным детям с гипербилирубинемией. Ацетилированные метаболиты сульфаниламидов могут выпасть в осадок в канальцах почек и нарушить их функцию, иногда очень тяжело. Для профилактики этого осложнения необходимо поддерживать нормальный или несколько повышенный диурез и одновременно назначать через рот натрия гидрокарбонат, подщелачивающий мочу.

Сульфацил-натрий (альбуцид-натрий) используют в виде 30 % раствора для профилактики бленнорей у новорожденных. Сразу после рождения и еще через 2 ч в оба глаза закапывают по 2 капли названного раствора.

**Нитрофураны** — активные противoinфекционные средства, вызывающие, в зависимости от концентрации, бактерицидный или бактериостатический эффекты по отношению ко многим



грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам. Из всей этой группы препаратов у новорожденных преимущественно назначают фурадонин при наличии инфекционного процесса в мочевыводящих путях. Фурадонин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро выводится почками. Поэтому в крови обычно (если нет нарушений в выделительной функции почек) он обнаруживается в очень небольших концентрациях, а в моче содержится в концентрациях, способных подавить многие микроорганизмы.

Фурадонин назначают в суточной дозе 5 мг/кг, разделенной на 3—4 приема через рот, после кормления. Длительность лечения — 5—8 сут. При кумуляции в организме, что может быть у детей с нарушенной выделительной функцией почек или в результате интенсивной реабсорбции из кислой мочи, фурадонин может вызвать ряд нежелательных эффектов: снижение аппетита, рвоту, образование метгемоглобина, гемолиз эритроцитов. Последние два эффекта нитрофуранов — результат их окисляющих свойств; наиболее часто эти осложнения возникают у детей с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы в эритроцитах. Для профилактики названных осложнений необходимо контролировать величину диуреза у детей, немедленно отменять препарат при развитии олигурии. Для предупреждения отрицательного влияния на кровь можно назначать восстанавливающие и антиоксидантные препараты, глюкозу и витамин Е. Во время применения фурадонина (и других нитрофуранов) нельзя назначать аскорбиновую кислоту, кальция хлорид, подкисляющие мочу и способствующие его реабсорбции.

**Оксихинолины.** Различают оксихинолины, применяемые при инфицировании желудочно-кишечного тракта (энтеросептол, интестопан, мексаформ, мексаза), и оксихинолины, назначаемые при инфицировании мочевыводящих путей (нитроксолин — 5-НОК). Все они имеют значение как ингибиторы грамотрицательных бактерий, а в кишечнике — еще амёб и грибов (механизм действия см. стр. 210).

Энтеросептол (5-хлор,7-йод-8-оксихинолин) выпускают в таблетках по 0,25, с добавлением 25 мг цетилтриметиламмония бромида. Последний также обладает антибактериальным действием, усиливая соответствующий эффект оксихинолина. Вместе с тем цетилтриметиламмония бромид воздействует непосредственно на слизистую оболочку кишечника, способствуя распределению на ее поверхности оксихинолина. Следует, однако, учесть, что подобные вещества (детергенты) повышают проницаемость мембран и проникновение через них других химических веществ. Можно допустить, что наличие цетилтриметиламмония бромида в таблетках энтеросептола способствует всасыванию данного оксихинолина в кровеносное русло, особенно у недоношенных детей и у детей с микроповреждениями слизистой оболочки кишечника. В результате при повторном



введении в плазме крови может возникнуть концентрация, способная вызвать нежелательные эффекты. Среди них наиболее опасным осложнением является нарушение зрения. Конечно, оно развивается редко, но предвидеть заранее, у какого ребенка нарушится зрение, пока невозможно; степень же такого нарушения может быть различной, включая полную слепоту. Поэтому названный препарат обычно новорожденным не назначают.

Интестопан содержит два производных 8-оксихинолина (0,2 5,7-дибром-8-оксихинолина и 0,04 5,7-дибром-8-бензоилоксихинолина). Его компоненты меньше всасываются из желудочно-кишечного тракта, а потому и менее токсичны. Все же при назначении его новорожденным, особенно при нарушении выделительной функции почек, требуется осторожность. Необходимо учесть и высокое содержание бромидов в препарате. После всасывания из кишечника они могут вызвать некоторое угнетение ЦНС, а при выделении с потом — привести к раздражению кожи.

Мексаформ — комбинированный препарат, состоящий из 0,2 энтросептола, еще одного оксихинолина — фанхинона (20 мг), также обладающего антибактериальным и амебоцидным действием, и спазмолитика — оксифенония бромида (2 мг), устраняющего спазмы гладкой мускулатуры кишечника, сопровождающие нередко воспалительные процессы в нем. Назначают мексаформ новорожденным по  $\frac{1}{4}$  измельченного драже 2 раза в день.

Мексаза — сложный препарат, содержащий энтросептол (100 мг), фанхинон (10 мг), ферментные препараты — бромелаин (50 мг), панкреатин (150 мг), а также дегидрохолиевую кислоту (25 мг). Ферменты находятся в наружном (бромелаин) и среднем (панкреатин) слоях, в нем же дегидрохолиевая кислота, а противомикробные вещества — во внутреннем слое драже. Добавление ферментов способствует перевариванию белковых компонентов пищи. Дегидрохолиевая кислота обладает желчегонным действием, увеличивая отделение жидкой желчи и ускоряя опорожнение желчного пузыря. Кроме того, она способствует усвоению жира из кишечника (так как необходима для его эмульгирования) и секреции поджелудочной железы. Назначают мексазу новорожденным по  $\frac{1}{4}$  измельченного драже 2 раза в день.

Всасывание оксихинолинов, содержащихся в интестопане, мексаформе и мексазе происходит в меньшей степени, чем из энтросептола, поэтому нарушения зрения при их назначении обычно не отмечают.

Нитроксолин (5-НОК) обычно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и также быстро выводится почками, поэтому в крови не возникает опасных концентраций, а в моче он вызывает четкий противомикробный эффект. В основном его назначают при заболеваниях мочевыводящих путей,

вызванный  
ной табл  
8 мг/кг.  
у детей  
у них, в  
может  
виться не  
Налид  
сма  
денных  
желчев  
рицате  
сульфани  
желудочн  
церебросп  
почками  
Назна  
деленной  
дует конт  
вызвать  
рожденны  
онирует о  
ее функци  
в плазме  
лопации. Р  
Против  
ваний бол  
как устрани  
Ее призна  
ник в клет  
рушил). С  
невозможн  
в другие  
органов, т  
сти всего  
Сущест  
средств, но  
Инте  
инфициров  
ностью, и  
ный из чел  
пользуют  
человека (р  
рон). Они  
устойчивос  
ном пока  
угнетать ра  
ных белко



вызванных грамотрицательными бактериями, по  $\frac{1}{4}$  измельченной таблетки (0,05) 2—3 раза в сутки. Суточная доза — 5—8 мг/кг. Следует предостеречь от назначения этого препарата у детей с нарушенной выделительной функцией почек, так как у них, в связи с задержкой выведения препарата из организма, может произойти его кумуляция. В результате тоже могут развиваться нежелательные явления.

**Налидиксовую кислоту** (невиграмон, неграм) следует рассматривать как резервный препарат, применяемый у новорожденных при инфицировании мочевыводящих путей (а иногда желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта) грамотрицательными бактериями, устойчивыми к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам. Она быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во все ткани (кроме cerebrospinalной жидкости), выводится в неизмененном виде почками и отчасти печенью (с желчью в кишечник).

Назначают ее через рот в суточной дозе 50—60 мг/кг, разделенной на 4 приема. Применяя налидиксовую кислоту, следует контролировать функцию печени, так как она может вызвать гепатотоксический эффект. Она противопоказана новорожденным с гипербилирубинемией, у которых печень функционирует очень напряженно, элиминируя билирубин. Нарушения ее функции могут привести к еще большему уровню билирубина в плазме крови и повысить опасность билирубиновой энцефалопатии. Ее нельзя сочетать с нитрофуранами!

**Противовирусные средства.** Профилактика вирусных заболеваний более эффективна, чем их лекарственное лечение, так как устранить уже развившуюся болезнь значительно труднее. Ее признаки появляются обычно тогда, когда вирус уже проник в клетку, размножился в ней и повредил ее (или даже разрушил). Сохранить такую клетку поврежденного органа уже невозможно, можно лишь предотвратить проникновение вируса в другие клетки и этим сохранить функцию соответствующих органов, тканей, их активность и значение для жизнедеятельности всего организма.

Существует большое количество различных противовирусных средств, но у новорожденных пока применяют лишь некоторые.

**Интерферон** — гликопротеин, образующийся в клетках, инфицированных вирусами. Он характеризуется видоспецифичностью, и у человека эффективен только интерферон, полученный из человеческих тканей. Для клинического применения используют интерферон, образующийся в культурах лейкоцитов человека (альфа-интерферон) или фибробластов (бета-интерферон). Они отличаются друг от друга молекулярной массой, устойчивостью к нагреванию, антигенными свойствами. В основном пока применяют лейкоцитарный интерферон, способный угнетать различные РНК- и ДНК-вирусы, тормозя синтез вирусных белков. Большое значение имеет очистка интерферона от



балластных веществ, содержащихся в тканевой культуре и питательной среде. В зависимости от степени очистки получают препараты, пригодные только для местного применения или для парентерального введения. Препараты интерферона могут быть разной концентрации, и в 1 мг белка может быть от 1000 до 5 млн. ЕД.

Интерферон обладает способностью не только повышать резистентность к различным вирусам, но и активировать сниженный или подавленный иммунитет (повышая фагоцитарную активность макрофагов и спонтанную цитотоксичность натуральных киллеров), и вызывать противоопухолевый эффект.

К сожалению, интерферон плохо проникает через клеточные мембраны и гистогематические барьеры. К тому же он быстро инактивируется ферментами тканей. После интраназального введения интерферон способен вызвать эффект только в носоглотке, в кровь не всасывается. Для создания и поддержания терапевтических концентраций интерферона на слизистой оболочке носоглотки интерферон необходимо закапывать интраназально каждые 1—2 ч, тогда можно рассчитывать на терапевтический эффект. Для профилактики инфицирования верхних дыхательных путей закапывание достаточно производить 2—3 раза в день. Даже малоконцентрированный препарат (1000 ЕД в 1 мл) снижает заболеваемость гриппом и ОРЗ.

Для получения резорбтивного эффекта высокоочищенные препараты интерферона (препараты для инъекций!) вводят различными путями: внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрикостно, интралюмбально. Из кровеносного русла он плохо проникает в интерстициальную жидкость, респираторный тракт, ЦСЖ, мозг, глаза. Поэтому для создания эффективных его концентраций во внутренних органах и тканях препараты надо вводить в высоких дозах и длительно. Непрерывное внутривенное вливание создает высокие его концентрации в плазме к 8 ч. После прекращения вливаний он постепенно исчезает из крови в течение 12 ч, с периодом полувыведения 2,8 ч. После однократного внутривенного введения в крови сразу же возникает максимальная концентрация, но полупериод элиминации интерферона при этом всего 90 мин, и он быстро исчезает из крови. После внутримышечного и особенно подкожного введения концентрация интерферона в крови значительно ниже, чем после внутривенной инфузии, максимум возникает через 2—8 ч, а затем постепенно снижается. Для получения терапевтического эффекта при вирусных менингитах (например, при осложнении вирусного паротита) интерферон необходимо вводить внутримышечно [Тимофеева Г. А. и др., 1981].

Интраназальное применение интерферона не вызывает каких-либо осложнений, но парентеральное его введение может вызвать побочные эффекты, иногда достаточно тяжелые. Чаще они заключаются в повышении температуры тела через 4—6 ч



после инъекций высоких доз. Могут развиваться тошнота, рвота, угнетение кроветворения. Подкожное введение иногда сопровождается возникновением болезненности на месте инъекции и эритемой [Смирнов В. В., Менткевич Г. Л., 1981]. Интенсивность осложнений зависит от качества очистки препарата.

Опыта парентерального введения интерферона новорожденным пока нет, но, видимо, он найдет свое место для профилактики и лечения вирусных заболеваний в этом возрасте. Интраназальное же введение препарата новорожденным практикуется. Получается неплохой профилактический и даже лечебный эффект при ОРВИ.

Так, А. Б. Корниенко (1980) обнаружил, что у детей первых месяцев жизни титр интерферона (1:2,6—1:9,8) меньше, чем у взрослых, и он тем ниже, чем тяжелее инфекционный процесс. Автор применил одновременное введение лейкоцитарного интерферона детям с острыми респираторными вирусными инфекциями (грипп А2, В, парагрипп, аденовирусные инфекции) интраназально и в форме аэрозоля. Для получения аэрозоля использовали аппарат USI-3, приводящий к вдыханию частиц меньше 3 мкм (т. е. проникающих в глубь нижних дыхательных путей). Интраназально назначали по 2—3 капли неразведенного препарата (к сожалению, не указана его концентрация) 6—7 раз в день. Для ингаляции 2,5 мл интерферона разводили 2 мл дистиллированной воды. Длительность ингаляции — 6—7 мин. Применение интерферона на фоне обычной терапии (антибактериальной, десенсибилизирующей, физиотерапии, витаминотерапии и симптоматического лечения) привело к тому, что состояние больных улучшилось на 2—3-й день от начала лечения, а в контрольной группе, получавшей только обычную терапию, на 4—5-й день. У леченных интерфероном детей скорее проходили катаральные явления, меньше (в 3 раза) было осложнений, и если они возникали, то протекали значительно легче. Естественно, что наиболее хороший эффект был у детей, которых начинали лечить в первые 3—4 дня заболевания.

Поскольку интерферон быстро инактивируется и плохо проникает в ткани, большое внимание уделяется созданию интерфероногенов. Интерфероногены — большая группа разнообразных веществ, способных индуцировать образование интерферона непосредственно в тканях человека. Им посвящена обширная литература [Ершов Ф. И., Буката Л. А., 1979].

Однако практическое применение интерфероногенов, тем более у новорожденных, очень ограничено. Здесь следует отметить работу П. Я. Кинтрая и соавт. (1982), которые индуцировали образование интерферона у родильниц введением гриппозной дивакцины А2 — В на 6—7-й день после родов. У детей, получавших материнское молоко, заболеваемость гриппом (А2) во время его вспышки в Тбилиси была значительно меньше (заболели 43 ребенка из 234 — 18,3 %), чем в контрольной группе



(заболел 121 ребенок из 325 — 37,2 %). У заболевших детей наблюдаемой группы выраженность инфекционного процесса была значительно меньше, чем в контрольной группе детей.

Женское молоко, в том числе и молозиво, содержит не только интерферон, но и секреторный иммуноглобулин А (SIgA). Интраназальное введение молока или молозива давно использовали в народной медицине для профилактики и лечения катаральных явлений у новорожденных и грудных детей. Сейчас появились работы о применении препаратов, приготовленных из женского молозива, в которых концентрация SIgA составляет 5 г на 1 л. М. Е. Фесенко (1980) сообщил о хорошем профилактическом применении этого препарата у часто болеющих детей. Вводили препарат интраназально по 5 капель 1 раз в день в течение 7—10 дней. После перерыва в 7—10 дней курс лечения повторяли. Это значительно снизило заболеваемость, слизистые и слизисто-гнойные выделения из носа. Отмечена тенденция к снижению частоты выделения вирусов и кокков из верхних дыхательных путей. Данная работа выполнена на детях в возрасте 1—3 и 4—7 лет, но, учитывая безопасность препарата, его можно рекомендовать к применению и у новорожденных. Закапывание концентрированного препарата из молозива (и самого молозива) может устранить дефицит SIgA в слизистой оболочке дыхательных путей новорожденных и этим повысить их резистентность к вирусным инфекциям. SIgA, содержащийся в материнском молоке, может защитить новорожденных и от вирусных инфекций желудочно-кишечного тракта, так как секреторный компонент защищает IgA от ферментов кишечника и этим сохраняет его активность [Ботвиньева В. В., Уланова Н. А., 1981].

Из синтетических противовирусных средств у новорожденных применяют видарабин (арабинофуранозиладенин) и 5-йод-дезоксинуридин (идоксуридин).

Видарабин преимущественно угнетает ДНК-вирусы [Smith R. et al., 1980], в том числе вирусы герпеса. Применяют его не только местно, при поражении глаз, но и резорбтивно, например при герпетическом энцефалите и диссеминированной инфекции у новорожденных. Вводят препарат внутривенно капельно 2 раза в день (через 12 ч) в суточной дозе 15 мг/кг. Концентрация во вводимом растворе не должна быть больше 0,7 мг/мл. Длительность лечения обычно 10 дней. Применение видарабина снижает летальность при названных герпетических заболеваниях у новорожденных с 74 до 38 %. Нежелательных эффектов от препарата пока не обнаружено [Whitley R. et al., 1980], хотя у взрослых отмечают тошноту, рвоту, диарею, атаксию, тремор, миоклонус.

Идоксуридин (ИДУР) также назначают не только местно, при герпетическом поражении роговицы глаз (0,1 % раствор каждые 2 ч), но и с резорбтивной целью. Вводят его внут-

ривенно кап  
лечения —об  
зультатах та  
занцев А. П.  
депрессивно  
вводить 4—1  
римышечно

#### Противопо

терий В и  
недеятельнос  
низмы они  
система неза  
лиеновых), с  
ной мембра  
структуре ст  
происходит п  
приводит к п  
ряда низком  
нарушает ко  
способность.

Основное з  
и лечения ка  
амфоглюками  
микозов (бла  
гиллеза и пр.  
ветствующих

Нистати  
группы. Он н  
но-кишечного  
тально для п  
Подавление д  
распростране  
козов. Назна  
перед употре  
Однократная  
100 000—125  
в сутки). Пр  
анального о

Левори  
зом, назнача  
разделенных  
в воде, приме  
ных путей. Д  
жится 20 000  
15—20 мин  
следить за х  
виться разд  
дыхательных



ривенно капельно в суточной дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки. Курс лечения — обычно 5 дней. Есть сообщения о положительных результатах такого лечения при генерализованном герпесе [Казанцев А. П., Попова Н. И., 1980]. Учитывая сильное иммунодепрессивное действие ИДУРа, рекомендуют при лечении им вводить 4—10 мл иммуноглобулина или гамма-глобулина внутримышечно [Казанцев А. П., Попова Н. И., 1980].

**Противогрибковые антибиотики** (нистатин, леворин, амфотерицин В и амфоглюкамин). Эти антибиотики подавляют жизнедеятельность и деление только грибов, на другие микроорганизмы они не влияют. В молекуле этих препаратов имеется система незамещенных конъюгированных двойных связей (полиеновых), с помощью которых они взаимодействуют с клеточной мембраной (дрожжей и грибов), содержащей в своей структуре стеролы (холестерин). В результате взаимодействия происходит повышение проницаемости клеточной мембраны, что приводит к потере микроорганизмами ионов калия, фосфатов и ряда низкомолекулярных соединений, в том числе сахаров. Это нарушает концентрационные механизмы в клетке и ее жизнеспособность.

Основное значение эти антибиотики имеют для профилактики и лечения кандидамикоза, но амфотерицин В и его препарат амфоглюкамин используют также для лечения висцеральных микозов (бластомикоза, криптококкоза, гистоплазмоза, аспергиллеза и пр.), так как они подавляют жизнедеятельность соответствующих возбудителей.

**Нистатин** — наиболее распространенный антибиотик этой группы. Он не растворим в воде и не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его назначают либо через рот, либо ректально для профилактики и лечения кишечного кандидамикоза. Подавление дрожжевых грибов в кишечнике предотвращает их распространение в организме и развитие системных кандидамикозов. Назначают его в виде порошка, который взбалтывают перед употреблением в 1—2 чайных ложках молока или воды. Однократная доза новорожденному и грудному ребенку равна 100 000—125 000 ЕД, ее назначают 3—4 раза в день (75 000 ЕД/кг в сутки). При дрожжевых поражениях кожи, например вокруг анального отверстия, применяют нистатиновую мазь.

**Леворин** также используют для борьбы с кандидамикозом, назначая через рот в виде порошка по 25 мг/кг в сутки, разделенных на 3—4 приема. Его натриевую соль, растворимую в воде, применяют для ингаляций при кандидамикозе дыхательных путей. Для этого готовят растворы, в 1 мл которых содержится 20 000 ЕД антибиотика. Ингаляции проводят в течение 15—20 мин 1—2 раза в день. При проведении ингаляций надо следить за характером дыхания ребенка, так как могут развиться раздражение слизистых оболочек, кашель, обструкция дыхательных путей (у старших детей — бронхоспазм).



Амфотерицин В эффективен при глубоких и системных микозах, но препарат характеризуется высокой токсичностью. Поэтому в педиатрии вообще, а у новорожденных особенно, чаще применяют его препарат амфоглюкамин (представляющий собой смесь амфотерицина В с N-метилглюкамином). Амфоглюкамин сопоставим по эффективности с амфотерицином В, но значительно менее токсичен. Он всасывается из желудочно-кишечного тракта, поэтому его можно назначать через рот для получения резорбтивных эффектов (амфотерицин В для этой цели надо назначать путем внутривенных вливаний). Выпускают амфоглюкамин в таблетках, содержащих 100 000 ЕД. При назначении грудным и новорожденным детям его растворяют в воде (таблетку в 100 мл) и дают по 2—3 чайные ложки после кормления 1—2 раза в сутки. При локализованных формах кандидамикоза курс лечения длится 10—14 дней, а при глубоких и распространенных формах — 3—4 нед.

При назначении нистатина или леворина через рот нежелательных эффектов обычно не отмечают, хотя иногда могут быть диарея, снижение аппетита. При применении же амфотерицина В могут быть и нефротоксические эффекты, тяжелая анемия — следствие нарушения кроветворения. После внутривенного введения могут быть рвота, понос, нарушения деятельности сердца, электролитного баланса крови и пр. В связи с этим амфотерицин В применяют лишь при неэффективности других противогрибковых средств. Для внутривенного введения существует специальный препарат амфотерицина В. Перед употреблением содержимое ампулы разводят в 10 мл 5 % раствора глюкозы. Полученный раствор вводят капельно, в течение 3—6 ч из расчета 1 мг/(кг·сут). Инфузии производят либо через сутки, либо 1—2 раза в неделю. При микозах дыхательных путей амфотерицин В используют в виде аэрозолей. Для этого перед употреблением готовят раствор, разводя 50 000 ЕД в 10 мл воды для инъекций. Доза для ингаляций — 1 мл. Проводят ингаляции 1—2 раза в день, по 15—20 мин; курс лечения — 10—14 дней.

**Противопаразитарные средства (хлоридин, пентамидин, хингамин).** Их у новорожденных применяют при лечении токсоплазмоза и поражений, вызванных пневмоцистами.

Хлоридин (пириметамин, дараприм) в основном применяют в качестве противомаларийного средства, но он эффективно подавляет и возбудителей токсоплазмоза. В связи с этим его назначают как для лечения токсоплазмоза беременной женщины, так и уже возникшего заболевания у новорожденного ребенка. Хлоридин проникает через мембрану возбудителя и тормозит в нем восстановление фолиевой кислоты в гидрированные формы (дигидро- и тетрагидрофолиевую кислоты), необходимые для транспорта одноуглеродных остатков, идущих на синтез пуриновых и пиримидиновых оснований (компонентов нуклеино-

вых кислот  
щает делен  
являются су  
лиевой кисл  
ридином н  
Хлориди

этому его  
жидкостях  
плоду. Элим  
(взрослых)  
ема. Обнару  
плазма ег  
ременности!  
по 0,025—0,  
4 раза в су  
5 дней с пер  
длится 1,5—  
ный контрол  
начинающие  
чения актив  
хлорида (и  
ки) назнача  
7—14 дней

При назн  
ных эффекто  
вой кислоты  
зано) тормо  
ные формы  
препараты н  
они угнетаю  
полностью,  
ный источник  
щины, и нов  
лоты в орга  
отразиться  
рожденного

Пентам  
маниоза и т  
нять и при  
также систем  
аэробного гл  
ность его по

Назначая  
всасывается  
живаясь на  
хорошо прох  
тери. Фикси  
возбудителей



вых кислот), а также белков. В результате хлоридин прекращает деление и жизнеспособность токсоплазм. Синергистами его являются сульфаниламидные препараты, угнетающие синтез фолиевой кислоты токсоплазмами. Преимущественно вместе с хлоридином назначают сульфадимезин.

Хлоридин всасывается из желудочно-кишечного тракта, поэтому его назначают через рот. Он хорошо распределяется в жидкостях и тканях организма, проникает через плаценту к плоду. Элиминирует из организма медленно, следы его в моче (взрослых) обнаруживают через месяц после прекращения приема. Обнаруживают его и в молоке матери. Для лечения токсоплазмоза его назначают беременной женщине (после 9 нед беременности!) вместе с сульфадимезином 3 курсами: хлоридин по 0,025—0,05 в сутки в 1—2 приема, сульфадимезин по 1 г 4 раза в сутки. Каждый курс лечения состоит из 2 циклов по 5 дней с перерывом не менее 7 дней. Между курсами перерывы длятся 1,5—2 мес. Во время перерывов необходим лабораторный контроль за картиной крови, чтобы своевременно заметить начинающиеся нарушения в кроветворении (см. ниже). Для лечения активного токсоплазмоза новорожденных комбинацию хлорида (1 мг/кг в сутки) и сульфадимезина (0,1 г/кг в сутки) назначают циклами по 5 дней с перерывами между ними в 7—14 дней.

При назначении хлорида возможно развитие нежелательных эффектов, связанных с нарушением использования фолиевой кислоты в организме. Это является следствием (как уже сказано) торможения восстановления фолиевой кислоты в ее активные формы. Назначаемые одновременно сульфаниламидные препараты не нарушают использование фолиевой кислоты, но они угнетают ее синтез микрофлорой в кишечнике, что либо полностью, либо в значительной степени устраняет столь важный источник этого витамина для организма и беременной женщины, и новорожденного. Нарушение активности фолиевой кислоты в организме беременной женщины может неблагоприятно отразиться и на ее состоянии, и на развитии плода, а у новорожденного вызвать тяжелые осложнения (см. стр. 179).

Пентамидин. В основном используют для лечения лейшманиоза и трипаносомоза (сонной болезни), но можно применять и при лечении паразитарных болезней новорожденных, а также системного бластомикоза. Пентамидин тормозит процесс аэробного гликолиза в паразитах, допускают также и возможность его повреждающего влияния на нуклеопротеиды.

Назначают пентамидин внутримышечно, откуда он хорошо всасывается. В печени и почках он может кумулировать, задерживаясь на длительный срок, иногда на несколько месяцев. Он хорошо проходит через плаценту, но не попадает в молоко матери. Фиксирование в тканях способствует его воздействию на возбудителей. Суточная доза пентамида — 4 мг/кг, вводят его



внутримышечно ежедневно, через день или через несколько дней, в зависимости от тяжести заболевания и переносимости препарата, на курс лечения — 10—14 инъекций.

При назначении пентамидина у ребенка может снизиться артериальное давление, что связано с освобождением гистамина из тканей и блокированием адренорецепторов. Признаками гипотензии являются тахикардия, нарушения дыхания. Кроме того, у ребенка может быть рвота. В основном эти осложнения возникают при внутривенном введении препарата, но у новорожденных, в связи с непостоянной скоростью всасывания из мышцы, могут быть и при инъекции в мышцу.

**Хингамин** (делагил, хлорохин, резохин). Ранее хингамин в основном применяли в качестве противомаларийного средства; теперь он преимущественно имеет значение при лечении заболеваний, связанных с нарушениями иммунитета (ревматоидного артрита, волчанки и пр.). Он угнетает жизнедеятельность внутриклеточных паразитов (маларийных плазмодиев, пневмоцисты), так как тормозит в них синтез нуклеиновых кислот, задерживая включение в последние фосфатов. В качестве противопаразитарного средства хингамин назначают через рот в суточной дозе 5 мг/кг, даваемой однократно. Курс лечения продолжается 10 дней, поэтому следует подчеркнуть, что он связывается с нуклеопротеидами тканей и задерживается в них, особенно в печени, почках, мозговой ткани, глазах. Выводится из организма медленно, и через месяц после отмены его еще обнаруживают и в тканях, и в моче.

При длительном применении хингамин может: а) снизить секрецию желудочного сока, ухудшая этим пищеварение и приводя к гипотрофии; б) вызвать миопатию; в) нарушить зрение (катаракта, повреждение зрительного нерва); г) тормозить кроветворение (нейтропения). Все сказанное требует внимательного и осторожного назначения препарата, постоянного контроля за состоянием ребенка и немедленной отмены при появлении признаков названных осложнений.

**Разные химиотерапевтические средства.** Метронидазол обычно назначается для лечения заболеваний, вызванных простейшими (амебы, лямблии, трихомонады), но оказалось, что он обладает и противомикробным действием, подавляя жизнедеятельность анаэробной инфекции. В связи с этим его применяют для лечения новорожденных с анаэробной инфекцией, некротизирующим энтероколитом, менингитом, вызванным *Clostr. difficile*. В США его назначают детям, родившимся от матерей с преждевременным отхождением околоплодных вод (задолго до родов).

Метронидазол хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и проникает во все жидкости и ткани. Е. Jager-Roman и соавт. (1982) исследовали фармакокинетику названного препарата у новорожденных (от 28 до 35 и больше недель геста-



ционного возраста). Они обнаружили, что в цереброспинальной жидкости и в асцитической жидкости препарат содержится практически в такой же концентрации, что и в сыворотке крови. Элиминирует препарат из организма новорожденных значительно медленнее, чем у взрослых. Период полужизни колеблется от 109 ч (в 28 гестационных недель) до  $24,8 \pm 1,6$  ч (больше 35 гестационных недель), в то время как у взрослых он равен 7—11 ч.

Для подавления анаэробной инфекции необходима концентрация 4—8 мкг/мл. Для создания и поддержания этой концентрации Е. Jager-Roman и соавт. (1982) рекомендуют начинать лечение с внутривенного введения насыщающей дозы 15 мг/кг, создающей на 24 ч концентрацию в среднем  $11,3 \pm 1,1$  мкг/мл и на 48 ч —  $7,3 \pm 0,6$  мкг/мл, а затем (через 48 ч) тоже внутривенно вводить поддерживающую дозу 7,5 мг/кг каждые 12 ч несколько дней. При таком назначении авторы, лечившие этим способом 11 детей с анаэробной инфекцией или некротизирующим энтероколитом, не отметили нежелательных эффектов. Однако известно, что он иногда может вызывать потерю аппетита, сухость во рту, тошноту, рвоту, диарею, зуд. Возможна лейкопения, развитие кандидамикоза (требуется поэтому одновременно назначать нистатин). Замечено нарушение функции печени.

Метронидазол противопоказан детям с нарушениями кроветворения, с активными заболеваниями ЦНС.

Хлорофиллипт — смесь хлорофиллов, извлеченных из листьев эвкалипта. Обладает антибактериальной активностью, применяют его преимущественно при инфицировании стафилококками, устойчивыми к другим противомикробным средствам. Выпускают препарат во флаконах (оранжевого стекла), содержащих 100 или 200 мл 1 % спиртового раствора, а также в ампулах, содержащих 2 мл 0,25 % спиртового раствора. Применяют его местно, внутрь, в виде клизм, а также внутривенно.

Местно используют 1 % раствор, нанося на инфицированные участки кожи или слизистых оболочек. Для приема через рот препарат разводят в воде (5 мл 1 % спиртового раствора в 30 мл дистиллированной воды), после чего назначают по 1 мл 3 раза в день. Для внутривенного введения 0,2 мл 0,25 % спиртового раствора из ампулы разводят в 3,8 мл изотонического раствора натрия хлорида. Полученный раствор вводят капельно 2 раза в день (при лечении сепсиса и пневмоний, вызванных, как уже сказано, стафилококками, устойчивыми к другим средствам). Е. Ч. Новикова и соавт. (1981) назначают такой раствор новорожденным 2 раза в сутки. Лечение обычно продолжается 3—4 нед. Нежелательных эффектов при этом не отмечено, но возможны аллергические реакции, которые чаще встречаются у детей более старшего возраста.

Лизоцим — фермент, полученный из белка куриных яиц. Он способен нарушать синтез и даже разрушать микробную



стенку грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков, пневмококков), вызывая бактерицидное действие. Лизоцим — естественный антибактериальный фактор, обычно содержащийся в различных тканях человеческого организма, особенно в слизистых оболочках. Он участвует в барьерной функции слизистых оболочек, препятствуя проникновению инфекции через них. Недостаток его в тканях может облегчить инфицирование детей. Выпускают лизоцим во флаконах, содержащих 50, 100 или 150 мг. Применяют его местно или путем внутримышечных инъекций. При наличии гнойничков на коже препарат применяют в виде 0,05 % раствора (разводя 50 мг препарата в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида) примочками. При септических состояниях его вводят внутримышечно, разводя 50—150 мг в 2—3 мл изотонического раствора натрия хлорида или 0,25 % раствора новокаина. Однократная доза для новорожденного — 0,2—0,5 мл. Внутримышечные инъекции производят 2—3 раза в сутки на протяжении 7—10 (иногда до 30) дней. Осложнений обычно, кроме аллергических, не отмечают. У более старших детей описаны случаи анафилактического шока.

**Разные антисептические средства.** *Красители* — метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, этакридина лактат (риванол) — относятся к антисептикам, которые можно применять для лечения и профилактики инфицирования кожи у новорожденных. Катионы этих красителей вытесняют водород из соединений, необходимых для жизнедеятельности бактерий. Кроме того, они образуют трудно диссоциирующие комплексы с кислыми группами нуклеотидов, аминокислот и других биологических активных соединений, прекращая их участие в физиологических процессах. В итоге и возникает бактериостатический или бактерицидный эффект.

Метиленовый синий — преимущественно бактериостатический препарат — может быть использован в виде спиртовых или водных растворов. Для новорожденных предпочтительнее водные растворы, так как спирт может нарушить нормальную структуру и функцию кожи ребенка. 1—2 % водные растворы метиленового синего используют для смазывания кожи ребенка при пиодермии, возникновении отдельных фурункулов.

Бриллиантовый зеленый используют в виде 1—2 % спиртового или водного раствора. Как уже сказано, у новорожденных предпочитают 1 % водный раствор. Его можно использовать и в качестве глазных капель для лечения конъюнктивитов. В основном же растворы бриллиантового зеленого назначают при пиодермии, фурункулах (сочетая их с парентеральным назначением противомикробных средств), а также для обработки остатка пуповины (спиртовой раствор). Следует учесть, что примесь сыворотки крови резко снижает эффективность препарата.

Эта кри-  
ет на грам-  
0,2 % раст-  
на инфици-  
меняют 0,1  
вания в ко-  
ры этакри-  
таблеток,  
(см. ниже)  
Все наз-  
ном приме-  
Борна  
недейтель-  
денных (и  
мывания гл-  
вопоказана  
возраста (п-  
рированных  
денной кож-  
легко всас-  
кацию с ле-  
при неостор-  
обработки  
щего обмы-  
рует в тка-  
(даже при  
кислота поч-  
противление  
ления) с ос-  
ства. Кроме  
эффект [Ма-  
Калия  
нии с орган-  
микробных  
оказывающ-  
включая ан-  
в растворе с  
перманганат  
вoroжденны-  
же для обр-  
случаях нед-  
как они мог-  
роговой сло-  
попадает кр-  
ленно его уд-  
тереть слизи-  
лоты, котор-  
щее влияни-



Этакридина лактат (риванол) преимущественно влияет на грамположительные кокки. Применяют его в виде 0,1—0,2 % растворов, пропитывая им тампоны, салфетки, наносимые на инфицированные участки кожи. При конъюнктивитах применяют 0,1 % раствор и для промывания глаз, и для закапывания в конъюнктивальный мешок. Для новорожденных растворов этакридина лактата лучше готовить из порошка, а не из таблеток, поскольку в последних содержится борная кислота (см. ниже).

Все названные красители не раздражают кожу и при местном применении не вызывают осложнений.

Борная кислота — антисептик, способный подавить жизнедеятельность ряда гноеродных микроорганизмов. У новорожденных (и грудных детей) ее можно применять лишь для промывания глаз в виде 1—2 % растворов. Она абсолютно противопоказана не только новорожденным, но и детям младшего возраста (по крайней мере до 3—5 лет) для присыпания мацерированных участков кожи (например, опрелостей). С поврежденной кожи, а также со слизистых оболочек борная кислота легко всасывается в кровь и может вызвать тяжелую интоксикацию с летальным исходом. Интоксикация может развиваться при неосторожном использовании растворов борной кислоты для обработки сосков молочной железы матери, т. е. без последующего обмывания их кипяченой водой. Борная кислота кумулирует в тканях, куда она быстро проникает из плазмы крови (даже при смертельной интоксикации в плазме крови борная кислота почти не обнаруживается), снижая периферическое сопротивление сосудов (т. е. вызывая падение артериального давления) с ослаблением их реакции на сосудосуживающие вещества. Кроме того, борная кислота вызывает нефротоксический эффект [Маркова И. В., Абезгауз А. М., 1977].

Калия перманганат — окислитель. При соприкосновении с органическими веществами, в том числе и с мембранами микробных клеток, из него освобождается атомарный кислород, оказывающий губительное влияние на многие микроорганизмы, включая анаэробы. Присутствие других органических веществ в растворе снижает эффективность препарата. Применяют калия перманганат с профилактической целью во время купания новорожденных (0,01—0,005 % — слабо-розовые растворы), а также для обработки остатков пуповины (5 % раствор). В обоих случаях недопустима сохранность кристаллов в растворах, так как они могут вызвать химические ожоги кожи, повреждающие роговой слой. Если случайно на кожу (или слизистые оболочки) попадает кристаллик калия перманганата, необходимо немедленно его удалить влажным тампоном и обмыть кожу (или протереть слизистую оболочку) 1 % раствором аскорбиновой кислоты, которая способна предупредить и устранить повреждающее влияние препарата на кожу. О развитии положительного



эффекта можно судить по исчезновению коричневой окраски поврежденных тканей и по восстановлению нормального их цвета.

Раствор йода спиртовой 5 % (йодная настойка 5 %) — содержит 5,0 йода, 2,0 калия йодида, воды и 95 % спирта по-ровну до 100 мл.

Применяют его в качестве антисептического средства. Йод денатурирует белки микробных клеток. Настойку йода традиционно применяют для обработки остатка пуповины. Однако такое применение вызывает возражение. Спиртовой раствор йода приводит к денатурации и осаждению белков не только микроорганизмов, но и ткани самой пуповины. Образуется корочка, под которой могут размножаться оставшиеся микроорганизмы. Это может стать причиной развития сепсиса. В родильном доме ЛПМИ пупочную ранку обрабатывают настойкой йода лишь однократно в день отпадения остатка пуповины. Применяют настойку йода для лечения фурункулов и других инфицированных поражений кожи. Для новорожденных это тоже нежелательно. Во-первых, спиртовой раствор может повредить кожу новорожденного ребенка; во-вторых, всосавшийся через нее йод может привести к торможению секреции гормонов щитовидной железы (см. стр. 39).

Препараты серебра — серебра нитрат и колларгол. Применяют в качестве антисептических средств в основном для профилактики бленнореи у новорожденных. Для этой цели используют свежеприготовленный 1 % раствор серебра нитрата (можно применять только раствор, приготовленный не более чем 24 ч назад) без осадка или 2 % раствор колларгола. В названных концентрациях препараты безопасны, но требуется тщательный контроль за правильностью приготовления в аптеке 1 % раствора серебра нитрата, так как более концентрированные его растворы могут вызвать ожог роговицы и последующую слепоту.

Иногда раствор колларгола применяют интраназально при лечении насморка. Следует учесть, что в один носовой ход закапывать можно не больше 2 капель 2 % раствора. Большое количество раствора может попасть на заднюю стенку глотки и вызвать рефлекторную остановку дыхания. Особенно опасно это у новорожденных детей.

Препараты висмута — висмута нитрат основной и дерматол. Освобождающийся из них ион висмута может либо блокировать сульфгидрильные группы ферментов микроорганизмов, либо денатурировать их белки (в меньших и больших концентрациях соответственно), т. е. вызывать антисептический эффект, а также осаждать белки на поверхности слизистых оболочек или в очаге воспаления на коже, т. е. приводить к вяжущему действию. Висмута нитрат основной преимущественно применяют через рот для лечения энтеритов и колитов по

0,05—0,1  
препарат  
как висму  
рильных  
матол в в  
рованные  
Приме  
при инфе  
своеобраз  
мопроизво  
рапии вы  
ных инфе  
ной и изв  
заболеван  
ного очага  
что, с точ  
смаиват  
вульгарну  
нения в т  
сравнению  
ганизма н  
что сепсис  
никновени  
будителя.  
штаммов  
ных к раз  
тами агре  
токсином,  
теазами.  
Сепсис  
доказатель  
несенных  
Наши  
риям диаг  
Шабалов  
вышеприве  
следует сл  
ление раз  
ция или се  
ние на им  
создание  
специфиче  
невых дис  
нений сеп  
ные, кише  
тушный и  
5) местна  
мических



0,05—0,1 2—3 раза в день. Длительно или в больших дозах препарат назначать, особенно новорожденным, не следует, так как висмут может всосаться и нарушить активность сульфгидрильных групп ферментов эритроцитов, вызвав их гемолиз. Дерматол в виде 10 % мази используют для нанесения на инфицированные участки кожи.

**Применение химиотерапевтических и антисептических средств при инфекционных заболеваниях разной локализации.** Сепсис — своеобразное, неуклонно прогрессирующее (без тенденции к самопроизвольному или на фоне короткого курса антибиотикотерапии выздоровлению), генерализованное течение бактериальных инфекционных процессов, возникающее на фоне пониженной и извращенной реактивности организма. Сепсис — общее заболевание, утратившее первоначальную зависимость от местного очага инфекции. И. В. Давыдовский (1956) подчеркивал, что, с точки зрения сравнительно-патологической, можно рассматривать сепсис филогенетически как наиболее древнюю и вульгарную реакцию (дистрофические, некробиотические изменения в тканях, воспалительные инфильтраты, нагноения) по сравнению с высокодифференцированным обычным ответом организма на инфекцию. Еще раз акцентируем внимание на том, что сепсис, как правило, — экзогенная инфекция, а значит, возникновение и течение его во многом зависят и от свойств возбудителя. В этом плане всегда подчеркивают роль госпитальных штаммов микробов (особенно стафилококков), полирезистентных к разным антибиотикам и обладающих многими ферментами агрессивности, в частности лейкоцидином, дерматонекротоксином, гемолизином, ДНКазой и некоторыми другими протеазами.

Сепсис — клинический диагноз, устанавливаемый на основе доказательства наличия у больного каждого из положений, вынесенных в его определение.

Наши принципиальные позиции по классификации, критериям диагностики и лечению сепсиса изложены ранее [Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1979]. Здесь же лишь укажем, что, исходя из вышеприведенного определения, лечение больного сепсисом преследует следующие задачи: 1) уничтожение или резкое замедление размножения микробов; 2) дезинтоксикация (инактивация или связывание, стимуляция выведения токсинов); 3) влияние на иммунологическую реактивность организма (в начале создание пассивного иммунитета, а в дальнейшем и активация специфического иммунного ответа больного); 4) коррекция тканевых дистрофических процессов, других проявлений и осложнений септического процесса (сердечно-сосудистые, дыхательные, кишечные и другие расстройства, геморрагический, желтушный и другие синдромы, т. е. симптоматическая терапия); 5) местная терапия (в том числе хирургическое лечение) пиемических очагов.



Антибиотикотерапия при сепсисе — одно из важнейших звеньев лечения. Выбор препарата определяется как этиологией сепсиса, так и клинической картиной, наличием и характером его осложнений. Сепсис у новорожденных, по данным одних авторов, как правило, вызывается стафилококками [Красная Л. Г., Островский А. Д., 1975; Тимофеева Г. А., 1977; Новикова Е. Ч., Полякова Г. П., 1979, и др.]; по данным других — грамотрицательными микробами [Матвеев М. П. и др., 1981; Ивановская Т. Е., Кипарисова Е. Л., 1981; Вуено М. et al., 1977; Jeffery H. et al., 1977, и др.]. Поэтому у конкретного больного решение вопроса об этиологическом факторе возможно только при тщательном бактериологическом исследовании. При этом взятие материалов для посева должно быть как можно более ранним — до начала антибиотикотерапии (!), ибо даже однократная инъекция антибиотика существенно снижает информативную ценность результата исследования. Бактериологические исследования у больного с сепсисом обязательно должны быть повторными и непременно из разных мест: кровь (не менее 3 посевов подряд), моча, кал, желательнo ликвор, смывы из зева и кожи, гной из всех местных очагов (кожа, отделяемое из пупка, ушей, глаз и т. д.). Диагноз сепсиса бактериологически можно считать подтвержденным, если из материала, взятого из трех разных мест, высеивается один и тот же микроб (конечно, и с одинаковыми характеристиками патогенности). Выбор антибиотика зависит и от эпидемиологической обстановки. Приступая к антибиотикотерапии до получения результатов бактериологического исследования, прибегают обычно к назначению комбинации ампициллина (пиопен) с гентамицином (или канамицином). При получении результатов бактериологического исследования руководствуются уже ими. Обычно *E. coli* или *Klebsiella* чувствительны к гентамицину или канамицину; палочка сине-зеленого гноя — к ним же и карбенициллину; стрептококки группы В, D — к бензилпенициллину; стафилококки — к пенициллиназоустойчивым полусинтетическим пенициллинам — метициллину, оксациллину. Если имеется или подозревается остеомиелит, то целесообразен линкомицин, можно гентамицин. Во всех случаях при сепсисе рациональна комбинация антибиотиков, действующих как на грамположительную, так и грамотрицательную флору, так как в настоящее время нередко при нем высеивают именно смешанную флору [Ивановская Т. Е., Кипарисова Е. Л., 1981].

Способ применения антибиотиков при сепсисе обязательно комбинированный: очень целесообразно внутривенное капельное введение, поддерживающее постоянную концентрацию антибиотика в крови, сочетать с внутримышечными введениями, а также с инъекциями препарата, доставляющими его (по возможности) в местный инфекционный очаг (интратекально при менингите, в полость гнояника при абсцессах, внутрь при пораже-

ниях кишечника, флегмонах, флебитах. Обычно дают их чаще, например бензилпенициллин — 1 млн в сутки.

Длительность лечения. Эффективность. Обычно ампициллин дает более высокие результаты. Параллельно с антибиотиками назначают изотонический раствор хлорида кальция. Дозы невелики. Длительность лечения 10—14 дней от начала заболевания. Может сохраняться потребность в антибиотиках, тогда назначают антибиотикотерапию ребенка логичности. Тем избыток рационален. Введения нежелательны.

Профилактика (232) — совмещенная. Одновременно В<sub>6</sub>, А, и другие витамины. Антибиотики указывают на новорожденных грибами рода *Candida*. Они поражают два септических развития. Мисог, с менингитом (см. стр. 2) лопничей.



ниях кишечника, ионофорезом на пупочные сосуды при омфалитах, флебитах пупочной вены и т. д.).

Обычно используют максимальные дозы антибиотиков и вводят их чаще, чем при других инфекционных заболеваниях, например бензилпенициллин — 6 раз в сутки, полусинтетические пенициллины — не реже 4 раз в сутки, аминогликозидные антибиотики — 3 раза в сутки, цефалоспорины — не менее 3 раз в сутки.

Длительность применения антибиотиков зависит от их эффективности, динамики клинической картины, вида препарата. Обычно аминогликозидные антибиотики нежелательно назначать более 7 дней, а после отмены одного из них — другой препарат из этой же группы. Исключение может быть только при наличии жизненных показаний и при результатах бактериологических исследований, свидетельствующих, что возбудитель данного заболевания чувствителен только к ним. Для профилактики ототоксического эффекта таким детям иногда назначают кальция пантотенат, но результативность такого применения невелика. Другие антибиотики можно назначать, при наличии четкого клинического эффекта, максимально длительно, т. е. 10—14 дней. Шаблонная отмена антибиотика через 5—7 дней от начала лечения нерациональна, так как микроб в тканях еще может сохраниться. Если используют комбинацию из двух антибиотиков, то отменять их надо последовательно. Обычно курс антибиотикотерапии при сепсисе — около 3 нед. В процессе лечения ребенка приходится, исходя из представления о полиэтиологичности сепсиса, прибегать к смене антибиотиков. Вместе с тем избыточно длительный курс антибиотикотерапии тоже нерационален, так как при этом возрастает опасность возникновения нежелательных эффектов (см. стр. 231).

Профилактика осложнений антибиотикотерапии (см. стр. 232) — совершенно необходимое звено рационального лечения. Одновременно с антибиотиками показаны витамины (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, А, иногда К и Е), антигрибковые препараты (см. стр. 241), эубиотики (см. стр. 233). Последние обязательны после отмены антибиотиков. Т. Е. Ивановская и Е. Л. Кипарисова (1981) указывают на достаточно частое обнаружение на секции у новорожденных с сепсисом морфологических признаков поражения грибами рода *Candida* (в 10 случаях из 49) и высеив их из органов. Они подчеркивают, что в случаях присоединения грибкового поражения желудочно-кишечного тракта возникало как бы два септических очага: первый в виде флебита или артериита с развитием бактериальной септицемии и второй в виде некротического эзофагита, обусловленного грибом рода *Candida* или *Mucor*, с метастазами в головной мозг. Нистатин или леворин (см. стр. 241) совершенно обязательно назначать у детей с молочницей или грибковыми поражениями кожи, а при отсутствии



их упомянутые препараты дают с конца первой недели антибиотикотерапии.

За последние десятилетия твердо установлено, что антибиотикотерапия, особенно при длительных курсах (месяц и более), способствует возникновению дисбактериозов, дисбиозов. Наслоение *Candida*-инфекции — это тоже следствие и проявление дисбиоза. Е. Ч. Новикова и соавт. (1981) констатируют, что такое частое осложнение и проявление сепсиса в настоящее время, как язвенно-некротический энтероколит, в прошлом не встречалось, и в классических работах основоположника советской детской патологической анатомии М. А. Скворцова, посвященных сепсису, упоминания о нем нет. Среди патогенетических факторов, ответственных за развитие язвенно-некротического энтероколита, Е. Ч. Новикова и соавт. указывают и на длительное применение антибиотиков широкого спектра действия. В эксперименте они получили развитие у животных язвенно-некротического энтероколита при сочетании внутривенного введения стафилококков с использованием антибиотиков. И в эксперименте, и в клинике авторы доказали наличие аллергической реакции (в основном гиперчувствительности замедленного типа) к антибиотикам при язвенно-некротическом энтероколите. Они так же, как и другие авторы, настойчиво подчеркивают, что лучшей профилактикой язвенно-некротического энтероколита является грудное вскармливание. Безусловно, каждый новорожденный ребенок, получавший антибиотики, должен получать эубиотики (см. стр. 233). При стафилококковом сепсисе и язвенно-некротическом энтероколите используют внутривенные введения спиртового раствора хлорофиллипта [Новикова Е. Ч. и др., 1981; см. стр. 245].

Кратко охарактеризуем и другие направления лечения больных сепсисом. Новорожденные с сепсисом должны получать либо материнское, либо донорское молоко. Донорское молоко надо пастеризовать при температуре 60—65 °С в течение 30 мин, но не кипятить, так как даже временное кипячение резко снижает антиинфекционный его эффект.

Дезинтоксикационная терапия проводится путем вливаний растворов глюкозы и витаминов, гемодеза, 5 % альбумина, сорбитола, заменных переливаний крови. При этом для стимуляции диуреза назначают мочегонные (осмотические, эуфиллин или лазикс — см. стр. 114). Избыток протеолитических ферментов в крови ингибируют внутривенными капельными вливаниями контрикала или трасилола (500 ЕД на 1 кг 3 раза в сутки) в течение нескольких дней.

В разгар септического процесса проводят пассивную иммунизацию путем трансфузии свежей цитратной крови, переливания плазмы с высокой концентрацией специфических антител (антистафилококковая и др.), введения иммуноглобулинов направленного действия (антистафилококкового, гамма-М-концент-

рата при  
что современ  
нии тяжело  
с сепсисом  
чивать доз  
на. Мы пр  
(1977) доз  
ежедневно  
стихания о  
бегнуть и к  
лечения ан  
анатоксина  
будителя се

Коррекц  
сначала вл  
лекса (см.  
рапии (В<sub>1</sub>,  
литом прим  
ло; при гип  
ния в питан  
лопатиях —  
рофиях — па  
томатическа  
вания.

Менингит  
грамотрицат  
Живка, 1979  
проявление  
что у новор  
с асфиксией  
сепсиса). И  
люмбальных  
мы. Люмба  
строгой асеп  
фекции в мо  
распростран  
оболочкам.  
териальная  
ципам, но с  
мозга, хуже  
1—2 мг/кг н  
Начальн  
ния возбуди  
лина (в сут  
ривенные ин  
намицином  
деленной н  
проникновен



рата при грамотрицательной флоре и др.). Стоит упомянуть, что современная тенденция переливать кровь только при наличии тяжелой анемии у больного не относится к новорожденным с сепсисом. Точно так же нерационально и значительно увеличивать дозы гипериммунного стафилококкового гамма-глобулина. Мы придерживаемся рекомендованной Г. А. Тимофеевой (1977) дозы — 20 АЕ/кг в сутки (не более 100 АЕ, т. е. ампулы) ежедневно или через день; на курс — 5—7 инъекций. По мере стихания острых явлений, в возрасте 1½—2 мес, можно прибегнуть и к стимуляции активного иммунитета, проводя курсы лечения антистафилококковым анатоксином или антифагином, анатоксинами, приготовленными из аутоштаммов микроба-возбудителя сепсиса конкретного больного.

Коррекцию тканевых дистрофических процессов проводим сначала вливаниями глюкозо-витаминно-энергетического комплекса (см. стр. 66), а затем чередованием курсов витаминотерапии (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>). У детей с язвенно-некротическим энтероколитом применяем фитотерапию (см. стр. 257), облепиховое масло; при гипотрофиях пользуемся ретаболилом (после достижения в питании количества белка не менее 2 г/кг); при энцефалопатиях — церебролизином, энцефаболом; при миокардиодистрофиях — панангином, оротатом калия, рибоксином и т. д. Симптоматическая терапия зависит от клинической картины заболевания.

Менингит у новорожденных в 40—90 % случаев вызывают грамотрицательные бактерии [Вуено М. et al., 1977; Кънева Живка, 1979, и др.]. Не всегда менингит у новорожденных — проявление септического процесса. Наш опыт свидетельствует, что у новорожденных, интубированных при рождении в связи с асфиксией, нередко бывают изолированные менингиты (без сепсиса). Известны также и менингиты, возникающие после люмбальных пункций, произведенных по поводу родовой травмы. Люмбальные пункции должны производиться в условиях строгой асептики. Установлена возможность проникновения инфекции в мозг и возникновения энцефалита и менингита за счет распространения инфекционного агента по периневральным оболочкам. Если менингит — проявление сепсиса, то антибактериальная терапия осуществляется по изложенным выше принципам, но одновременно антибиотик вводится и в желудочки мозга, хуже — эндolumбально (цепорин или левомецетин по 1—2 мг/кг на введение).

Начальная терапия изолированного менингита (до уточнения возбудителя) обычно заключается в назначении ампициллина (в суточной дозе 200—300 мг/кг, разделенной на 3—4 внутривенные инъекции или инфузии) и все же одновременно с каррамицином или гентамицином (в суточной дозе 2—3 мг/кг, разделенной на 3 внутримышечных введения). Учитывая плохое проникновение аминогликозидных антибиотиков через гемато-



энцефалический барьер, гентамицин 3—5 дней вводят интратекально (1 мг в сутки). При недостаточной стерилизации ликвора в течение 2—3 дней необходимо производить внутрижелудочковое введение гентамицина (в той же дозе) или амикацина (дозу см. стр. 223) через катетер, введенный нейрохирургом (!).

До назначения антибиотиков и в процессе их применения необходимо постоянно контролировать ликвор. Обычно стрептококки группы В и листерии *monocytogenes* исчезают (при условии рационального назначения антибиотиков!) в течение 12—24 ч, а *E. coli* исчезают лишь через 3—4 дня. Если микроорганизмы выявляются даже с помощью мазка, то необходимо без промедления приступить к прямой инстилляции препаратов в люмбальное пространство так, чтобы уровень антибиотика в ЦСЖ был выше МИК по крайней мере в 5—10 раз [McCracken G., Eichenwald H., 1978]. В наиболее тяжелых случаях, как уже сказано, необходимо введение гентамицина или амикацина в желудочки мозга.

Очень важно раннее начало антибактериальной терапии — это ограничивает развитие осложнений от данного заболевания. Так, В. Richner и соавт. (1979) показали, что введение левомицетина или ампициллина в первые 48 ч после появления симптомов заболевания (вызванного *Haemophilus influenzae*) привело к возникновению дефекта слуха у 2 из 82 больных, а при введении этих же антибиотиков, но позднее, нарушения слуха выявлены у 13 из 15 детей.

*Инфекционные диареи.* Решение вопроса об этиологии диареи у новорожденного нередко представляет большие трудности. Издавна известны кишечные инфекции у новорожденных, вызванные патогенными бактериями: сальмонеллами, шигеллами, рядом патогенных штаммов эшерихий. Однако этих возбудителей высевают приблизительно лишь у 10 % новорожденных с диареей, если, конечно, бактериологическое обследование проводят не в эпидемическом очаге этих инфекций. В 30—60 % случаев у новорожденных с кишечными дисфункциями высевают факультативно-патогенную микрофлору — клебсиеллы, палочку сине-зеленого гноя, различные штаммы протей, энтеробактера, стафилококков и др. В последнее десятилетие твердо установлено, что нередко причиной гастроэнтеритов, энтеритов являются вирусные инфекции — ротавирусная, реовирусная, коксаки-инфекция и др. [Феклисова Л. В., Ритова В. В., 1980; Дроздов С. Г. и др., 1982, и др.]. Л. В. Феклисова и В. В. Ритова (1980) показали, что заражение реовирусами, приводящее к диарее у новорожденного, может происходить антенатально или интранатально. Есть указания на то, что до 50 % диарей у новорожденных вызывается вирусными инфекциями. Учитывая, что у таких детей может быть и физиологический для новорожденного периода дисбактериоз кишечника, а также вполне



физиологичное присутствие в небольшом количестве упомянутых выше факультативно-патогенных микробов даже при доминировании бифидумфлоры, выделение их приводит к тому, что «невинного свидетеля» принимают за виновника диареи. Это ведет к необоснованному назначению антибиотиков. С другой стороны, за последние годы описаны четко зарегистрированные и убедительно доказанные вспышки кишечных инфекций в родильных домах и отделениях патологии новорожденных, вызванные клебсиеллами, протеем, палочкой сине-зеленого гноя. Наконец, могут быть и смешанные вирусно-бактериальные кишечные диареи [Феклисова Л. В., Ритова В. В., 1980].

Бактериальные токсины, деконъюгированные или окисленные бактериями желчные кислоты стимулируют секрецию воды и электролитов в просвет тонкого кишечника и одновременно тормозят их всасывание как в тонком, так и в толстом кишечнике, что и увеличивает выведение воды и электролитов с фекалиями. Торможение активности дисахаридаз вирусами, бактериями ведет к накоплению дисахаридов в просвете кишечника и к развитию осмотической диареи. Бесспорно доказано, что именно дисахаридазная недостаточность — причина вирусной диареи [Дроздов С. Г. и др., 1982].

Возникает стремление ликвидировать инфекцию, но при этом может еще больше нарушиться бактериальный гомеостаз в кишечнике. Эти нарушения преимущественно и появляются у новорожденных в результате длительного применения антибиотиков. К тому же антибиотики не могут подавить вирусы, являющиеся наиболее частыми возбудителями инфекционных поносов.

Одно выделение возбудителя не является основанием для назначения антибактериальной терапии. К. Rademacher и соавт. (1979) предлагают учитывать клиническое состояние больного, резистентность возбудителя и социальное значение назначения антибиотиков. Эти авторы считают, что химиотерапия необходима лишь при тяжелом состоянии ребенка, хотя она и не гарантирует санирования кишечника и подавления образования микробных токсинов. Неосложненный гастроэнтерит, даже при высеве энтеропатогенного возбудителя, не является показанием к применению антибиотиков. Во всех случаях необходимо назначение жидкостей, содержащих ионы натрия, калия, хлора, бикарбонаты (например, на 1 л воды 80, 20, 65 и 35 ммоль соответственно) и глюкозу (25,0 на 1 л). Если возбудитель резистентен ко многим химиотерапевтическим средствам, то их не следует назначать, так как они окажутся неэффективными, но будут способствовать дальнейшей селекции резистентных микроорганизмов и возникновению различных осложнений. Авторы обращают внимание на то, что назначение антибиотиков удлиняет период носительства микроорганизмов. Они приводят таблицу, из которой следует, что положительные высе-  
ды



патогенной бактериальной флоры исчезают у детей, прошедших курс лечения левомецетином, через 52 нед и позже; у детей, получавших лечение неомицином, — через 24 нед; ампициллином — через 16 нед, а в контрольной группе, не получавшей антибиотиков, — через 12 нед. Аналогичные сведения приводят и другие авторы.

Основой лечения новорожденных с диареями должно быть рациональное питание и регидратация. Учитывая сказанное о роли дисахаридазной недостаточности, целесообразно при выраженной диарее на какое-то время исключить или ограничить (в легких случаях) энтеральное питание. При нетяжелых диареях ребенку дают пить водно-электролитный раствор следующего состава: натрия хлорид — 3,5 г, натрия гидрокарбонат — 2,5 г, калия хлорид — 1,5 г, глюкоза — 20 г на 1000 мл дистиллированной воды (рекомендация Комитета экспертов ВОЗ) в количестве, соответствующем возрастным потребностям в жидкости плюс потери массы тела за последние сутки. Не следует давать пить гиперосмолярные растворы (т. е. приготовленные на 10 % растворе глюкозы). Через 1—2 дня, в зависимости от скорости нормализации стула, постепенно начинают кормить материнским или донорским молоком (начиная с 10 мл, ежедневно увеличивают кормление на 10—20 мл). Если приходится кормить смесями из коровьего молока, то вначале целесообразно готовить их без сахара (сахарного сиропа). Если у ребенка имеются четкие признаки дегидратации и сгущения крови, то проводится внутривенная инфузионная терапия: 5—10 % раствор глюкозы плюс калиевые и натриевые растворы (потребность калия и натрия у детей старше 5 дней 1,8—2 ммоль/кг в сутки) плюс 5 % раствор альбумина (10—15 мл/кг 1 или 2 раза в сутки или протеин) плюс жировые эмульсии (у гипотрофичных недоношенных детей 1 мл/кг в сутки) плюс препараты кальция (10 % раствора кальция глюконата 1 мл/кг в сутки) плюс гемодез или реополиглюкин (10—15 мл/кг в сутки). Общий объем жидкости у детей старше 1 нед — до 150 мл/кг. Этот объем делят на 4 части и вводят внутривенно капельно каждую часть через 6 ч. Общий объем жидкости может быть увеличен с учетом потери жидкости со стулом, рвотой, потери массы тела за сутки.

Все лекарственные препараты, назначенные ребенку до начала диареи внутрь, отменяют. Однако назначают бифидумбактерин, ферментные препараты. Более желательны полиферментные препараты: фестал, дигестин, панзинорм, так как они содержат как ферменты кишечника, так и поджелудочной железы. Если их нет, прибегают к назначению абомина или 0,5 % раствора разведенной соляной кислоты в сочетании с панкреатином.

Клинический опыт показывает целесообразность назначения новорожденным с диареей холестирамина. Холестирамин — не

растворимая в  
смола. Он спо  
кислоты и ми  
влияние на пр  
харов из киш  
ется восстанов  
носахаридов,  
его через рот  
5 дней лечения

Иногда на  
пии. Приготов  
ка со зверобо  
этой цели 1  
250 мл кипят  
по чайной лож

Положитель  
казы и интест  
ние и подавит  
состава:

Rp.:

Антибиоти  
смаивать ка  
показаниям и  
с опасностью  
кровь. В таки  
римышечного  
значением его  
грамотрицате  
мицина (сут  
4 приема) и  
3—4 приема)  
диареи не до  
курса обязат

Некротизи  
ление пери  
шого процен  
(1981), обоб  
заболевании  
гия возникае  
(ниже 2000,  
кишечная па  
занной с пр  
ло, эти же  
севают из

У и. в. м



растворимая в воде, четвертичная аммонийная ионообменная смола. Он способен связывать неконъюгированные желчные кислоты и микробные токсины, устраняя этим их угнетающее влияние на процессы активного всасывания воды, ионов и сахаров из кишечника. Итогом назначения холестирамина является восстановление нормального всасывания воды, солей и моносахаридов, а следовательно, и ликвидация поноса. Назначают его через рот по 0,3—0,5 г 3 раза в день. Обычно достаточно 4—5 дней лечения.

Иногда наблюдают положительный результат от фитотерапии. Приготавливают отвары черемухи со зверобоем, подорожника со зверобоем и кровохлебкой или из ольховых шишек. Для этой цели 1 чайную ложку измельченных растений заливают 250 мл кипятку и томят 30 мин. Приготовленный отвар дают по чайной ложке 4 раза в день.

Положительный результат наблюдают от применения мексазы и интестопана (см. стр. 236). С целью уменьшить брожение и подавить инфекцию прибегают к порошкам следующего состава:

Rp.: Calcii carbonatis 0,15  
Bismuthi subnitrat  
Tannalbinii aa 0,03  
M. f. pulv. D. t. d. N. 10  
S. По 1 порошку 3 раза в сутки

Антибиотикотерапию у новорожденных с диареями надо рассматривать как резервную, назначаемую прежде всего по эпидпоказаниям и у тяжелых больных с признаками интоксикации, с опасностью прорыва инфекции из просвета кишечника в кровь. В таких случаях совершенно необходимо сочетание внутримышечного или внутривенного введения антибиотика с назначением его во внутрь. Внутрь при коли-инфекциях и других грамотрицательных инфекциях назначают 1 % раствор мономицина (суточная доза — 20—25 мг/кг в сутки, разделить на 4 приема) или ампициллин (200 мг/кг в сутки, разделить на 3—4 приема). Длительность лечения антибиотиками кишечной диареи не должна быть больше 5—7 дней. После окончания их курса обязательны эубиотики.

*Некротизирующий энтероколит* — чрезвычайно тяжелое заболевание периода новорожденности с летальным исходом у большого процента детей. По данным R. Kliegman и A. Fanaroff (1981), обобщивших свой опыт за 9 лет, летальность при этом заболевании — примерно 45 %. Преимущественно эта патология возникает у детей с низкой массой тела при рождении (ниже 2000,0). Возбудителями заболевания обычно являются кишечная палочка и клебсиеллы. При септической форме, связанной с прорывом инфекции из кишечника в кровеносное русло, эти же возбудители (а также иногда *Cl. perfringens*) выделяются из крови. Факторы, способствующие возникновению



именно этого заболевания, пока точно неизвестны, но полагают, что могут иметь значение недостаточность витамина А в организме недоношенного ребенка [Brandt R. et al., 1978], назначение через рот растворов с высоким осмотическим давлением и, естественно, низкая неспецифическая резистентность организма к инфекции.

Консервативное лечение заключается в декомпрессии через назогастральный зонд, прекращении кормления через рот на 2 нед и в парентеральном назначении антибиотиков, обычно ампициллина с гентамицином, подавляющих грамотрицательные бактерии (дозы см. выше), ванкомицина (см. стр. 232), метронидазола (см. стр. 245). Летальность при таком лечении снижается до 30 %. Иногда одновременно эти же антибиотики (или другие аминогликозидные антибиотики — мономицин, канамицин, амикацин — в зависимости от чувствительности высеянного штамма) назначают дополнительно через рот. Одни авторы отмечают при этом некоторое снижение летальности [Kliegman R., Fanaroff A., 1981], большинство же других не обнаруживают особой разницы в результатах лечения. Е. Ч. Новикова и соавт. (1981) вообще предпочитают детям с язвенно-некротическим энтероколитом отменять антибиотикотерапию.

Пневмонии у новорожденных могут быть следствием антенатального или постнатального инфицирования. Антенатальные пневмонии чаще имеют микоплазменную или вирусную этиологию [Ритова В. В., 1976; Цинзерлинг А. В., 1981; Шабалов Н. П., 1982а, и др.], но в интра- и постнатальном периоде быстро наслаивается вторичная бактериальная инфекция, и в этиологии таких вторичных пневмоний чаще играют решающую роль *E. coli* или *Staphylococcus* и *St. pneumoniae* [Сотникова К. А. и др., 1979; Митрофанова Г. П., 1979; Posso di Borgo E., 1973; Chadli B., 1974; Feigin R., 1977]. Пневмонии, приобретенные в интранатальный период, вызывают *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. agalactiae*, *Proteus* [Feigin R., 1977]. Пневмонии, приобретенные постнатально, как правило, имеют вирусно-бактериальную этиологию. Из бактерий, являющихся этиологическим фактором, на первое место уже выходят стафилококки, пневмококки, стрептококки. Однако при возникновении пневмоний на 2—3-й неделе жизни в некоторых эпидситуациях столь же нередко, как и при ранних неонатальных пневмониях, этиологическим фактором могут быть и грамотрицательные микробы — клебсиелла, протей, палочка сине-зеленого гноя, энтеробактер [Уразаев Р. А., 1982, и др.]. Таким образом, самые разные бактерии могут быть причиной развития пневмоний у новорожденных, но в раннем неонатальном периоде это чаще грамотрицательные микробы, а у более старших детей — как грамположительные, так и грамотрицательные.

Подчеркнем, что у новорожденных достаточно трудно установить этиологический фактор при бактериальных пневмониях.

Мокроту они не о-  
сасыванием содер-  
ния этиологическо-  
как правило, об э-  
по микрофлоре зе-  
взрослых, по данн-  
имеется совпадени-  
высеянной из мок-  
роны, из зева здо-  
условно-патогенну-  
(*E. coli*, *Citrobacte*  
отрицательные бак-  
*Herellea vaginico*  
[Чуранова З. И.,  
Р. А. Уразаев (19  
растания антител  
клебсиелл, выделе-  
Лишь у 4 детей (и  
имелось нарастани-  
что клебсиеллы, в  
вития пневмонии  
дованных новорож-  
татов бактериоло-  
шой осторожности  
пневмонии.

В литературе  
кокках как о на-  
пневмонии у дет-  
ствуются резуль-  
При этом широк  
ликлиник приво-  
ционар, обследо-  
которая, конечно  
ла ее применени-  
титр антител к  
нией, показали,  
тором являются  
денных с постн-  
пневмококки та-  
цательная флор-  
ва К. А. и др.,  
1982, и др.].

Из изложен-  
дней жизни на-  
на грамотрица-  
зол без или в  
намицин, тобра-  
ниях у детей со-  
9.



Мокроту они не откашливают, а производить интубацию с отсасыванием содержимого бронхов, промывных вод для выделения этиологического фактора практически не реально. Поэтому, как правило, об этиологии пневмонии у новорожденных судят по микрофлоре зева. Вместе с тем у более старших детей и взрослых, по данным разных авторов, лишь в 40—60 % случаев имеется совпадение флоры, выделенной из зева после кашля и высеянной из мокроты, промывных вод бронхов. С другой стороны, из зева здоровых новорожденных закономерно высевают условно-патогенную флору чаще из семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*) или грамотрицательные бактерии других семейств (*Serratia marcescens*, *Herellea vaginicola*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Flavobacterium*) [Чуранова З. И., Соломонова З. А., 1979; Уразаев Р. А., 1982]. Р. А. Уразаев (1982) изучал в реакции агглютинации титр нарастания антител в парных сыворотках крови к аутоштаммам клебсиелл, выделенных из зева у 16 новорожденных с ОРЗ. Лишь у 4 детей (из 16 обследованных) в динамике заболевания имелось нарастание титра антител, позволившее говорить о том, что клебсиеллы, выделенные из зева, могут быть причиной развития пневмонии (пневмония диагностирована у 7 из 16 обследованных новорожденных с ОРЗ). Значит, на основании результатов бактериологического обследования зева мы с очень большой осторожностью можем говорить об этиологическом факторе пневмонии.

В литературе последних лет доминирует мнение о стафилококках как о наиболее частых возбудителях бактериальной пневмонии у детей и взрослых. Как правило, авторы руководствуются результатами обследования флоры зева, мокроты. При этом широкое применение антибиотиков еще врачами поликлиник приводит к тому, что больных, поступающих в стационар, обследуют уже на фоне антибактериальной терапии, которая, конечно, искажает истинную флору, бывшую до начала ее применения. В. К. Таточенко и соавт. (1982), изучившие титр антител к пневмококкам у детей, больных острой пневмонией, показали, что в большинстве случаев этиологическим фактором являются пневмококки. Очень вероятно, что у новорожденных с постнатально приобретенными пневмониями именно пневмококки также чаще вызывают пневмонию, а не грамотрицательная флора, как об этом пишут многие авторы [Сотникова К. А. и др., 1979; Митрофанова Г. П., 1979; Уразаев Р. А., 1982, и др.].

Из изложенного следует, что при пневмониях у детей первых дней жизни наиболее целесообразны антибиотики, влияющие на грамотрицательную флору: ампициллин, цефалоридин, кефзол без или в сочетании с аминогликозидами (гентамицин, канамицин, тобрамицин, амикацин). В то же время при пневмониях у детей со 2-й недели жизни (приобретенных постнатально)



можно начать лечение с бензилпенициллина или ампициллина в сочетании с пенициллиназоустойчивыми полусинтетическими пенициллинами (метициллин, оксациллин) и лишь при неэффективности этой комбинации (или при клинико-эпидемиологических, бактериологических данных о грамотрицательной этиологии) прибегать к аминогликозидам или цефалоспорином. Обязательным для новорожденных с приобретенными пневмониями является раннее назначение интерферона (закапывать в обе половины носа по 2—3 капли каждые 2—3 ч). Установление микоплазменной этиологии пневмонии требует назначения антибиотиков из группы макролидов (эритромицин, олеандомицин).

При пневмониях, как правило, начинают лечение антибиотиками со средних доз, вводимых внутримышечно в первые 3 сут жизни 2 раза в день и далее 3—4 раза в день. При тяжелом течении пневмонии, гнойносептических осложнениях один из антибиотиков вводят внутривенно; целесообразно также одновременное применение антибиотика и в аэрозоле (ультразвуковые аэрозоли!). О профилактике осложнений антибиотикотерапии см. выше (стр. 231).

Антибактериальную терапию у новорожденных с пневмониями сочетают с кислородотерапией (в сурфактантсохраняющем аэрозоле, т. е. кислород пропускают через раствор с 1 частью глицерина и 4 частями изотонического раствора натрия хлорида), физиотерапией, витаминотерапией (А, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>), кожнораздражающими средствами (горчичные обертывания), симптоматической терапией: эуфиллин, дроперидол при гипертензии в малом круге и отекаемости легких, сердечные гликозиды (дигоксин), мочегонные (фуросемид) при сердечной недостаточности и пр. В качестве отхаркивающих средств, наряду с традиционными (настой алтея, настой термопсиса и пр.), применяют следующую пропись:

Rp.: Euphyllini  
Kalii jodati aa 0,3  
Sir. Althaeae 8,0  
Spir. Aethylici 12 % — 100,0  
MDS. По 1 чайной ложке 3 раза в день

При назначении этой микстуры нельзя применять эуфиллин (и кофеин!) другими способами. Напомним о токсичности этого препарата (см. стр. 98). Длительность назначения микстуры — 5—7 дней.

При пневмоцистной пневмонии (практически встречающейся только у недоношенных детей в закрытых коллективах) прибегают к пентамидину (4 мг/кг в сутки, разделенные на 2—3 внутримышечные инъекции; см. стр. 244).

Отиты — довольно распространенная патология у новорожденных. Даже по самым скромным подсчетам не менее 1 % доношенных и 2—3 % недоношенных в первую неделю жизни

переносят от  
вается на мно  
ют и отит. В  
стрептококки  
препараты п  
пиокс). С др  
скими заболе  
поражение ср  
в 28 % — Sta  
уже комбина  
цином.

Инфекции  
шинстве случ  
этому их леч  
сепсисе. Вме  
типа интерст  
лимфоцитарн  
плазменной и  
никова Е. П.,  
1982а, и др.]  
почек и моч  
новорожденн  
циальном неф  
выводящих п  
пиелонефрит,  
(E. coli, Prot  
назначают а  
ном, реже гер  
ридин. Далее  
вую кислоту

В последн  
мочевыводящ  
В период об  
отмены) испо  
простые сбор  
шалфей с бр  
ромашка с л  
сильком поле  
используют у  
ке и заливаю  
по 1 чайной л

Инфекцио  
форм патоло  
леваемости  
Ленинграда,  
второе место  
ют их стафил  
ный дермат



переносят отит [Feigin R., 1977], а в дальнейшем отит развивается намного чаще. Большинство новорожденных с ОРЗ имеют и отит. В этих случаях отит чаще вызывают пневмококки и стрептококки, поэтому при лечении их в основном применяют препараты пенициллина (бензилпенициллин, ампициллин, ампиокс). С другой стороны, при отитах у детей с гнойно-септическими заболеваниями, пневмонией, по данным R. Feigin (1977), поражение среднего уха вызывают в 39 % случаев *E. coli*, в 28 % — *Staph. aureus* и в 28 % — *Klebsiella*. Такие отиты лечат уже комбинацией ампициллина с канамицином или гентамицином.

*Инфекции мочевыводящих путей* у новорожденных в большинстве случаев ассоциируются с септическим процессом, и поэтому их лечение проводится по тем же принципам, что и при сепсисе. Вместе с тем опыт показывает, что поражение почек типа интерстициального нефрита, а отсюда лейкоцитурия (но лимфоцитарная!) нередко бывает и при внутриутробных микоплазменной и вирусных инфекциях [Цинзерлинг А. В., Калашникова Е. П., 1979; Шабалов Н. П. и др., 1981; Шабалов Н. П., 1982а, и др.]. Распознавание врожденных аномалий строения почек и мочевыводящих путей — неотъемлемая часть ведения новорожденных со стойкими лейкоцитуриями. И при интерстициальном нефрите, и при врожденных аномалиях почек и мочевыводящих путей через какое-то время у ребенка развивается пиелонефрит, вызванный уже чаще грамотрицательной флорой (*E. coli*, *Proteus* и др.), реже *Staphylococcus*. В таких случаях назначают ампиокс или сочетание ампициллина с метициллином, реже гентамицином, канамицином или цефазолин, цефалоридин. Далее используют уросептики — фурадонин, налидиксовую кислоту (неграм, невиврамон), реже нитроксолин (5-НОК).

В последние годы широкое распространение при инфекциях мочевыводящих путей и пиелонефритах нашла фитотерапия. В период обострения (на фоне антибиотикотерапии и после ее отмены) используют либо сбор по Н. Г. Ковалевой, либо более простые сборы: зверобой с толокнянкой и можжевельником, шалфей с брусничным листом и почечным чаем; в ремиссии — ромашка с шиповником и брусничным листом, крапива с васильком полевым и чистотелом и др. Для приготовления настоя используют указанные измельченные растения по 1 чайной ложке и заливают их 0,5 л кипятку, томят 20—30 мин и дают пить по 1 чайной ложке 4—6 раз в день.

*Инфекционные заболевания кожи* — одна из наиболее частых форм патологии у новорожденных. В ранговой структуре заболеваемости новорожденных, по данным детских поликлиник Ленинграда, инфекционные заболевания кожи и пупка занимают второе место (вслед за болезнями органов дыхания). Вызывают их стафилококки (везикулопустулез, пемфигус, эксфолиативный дерматит, псевдофурункулез, мастит, некротическая



флегмона), стрептококки (рожа, вульгарная эктима, панариций, стоматит, интертригинозная стрептодермия), *Candida albicans* (молочница, микотическая эритема) [Штейнлухт Л. А., Зверькова Ф. А., 1979, и др.]. Имели место сообщения о нередкой грамотрицательной флоре у детей с гнойно-септическими поражениями кожи [Chadli B., 1974, и др.].

Антимикробное лечение новорожденных с инфекционными поражениями кожи всегда сочетанное — местное и резорбтивное. При везикулопустулезе, панариции, вульгарной эктиме, а иногда и при единичных элементах пемфигуса достаточно одной местной терапии в сочетании с назначением средств, стимулирующих общую сопротивляемость, иммунитет (витамины, терапия, пентоксил по 0,01 3 раза в сутки или метилурацил в той же дозе). Иногда применяют для этой же цели дибазол (по 0,001 1 раз в сутки) или экстракт элеутерококка (по 1 капле 3 раза в сутки), но ни экспериментально, ни клинически эффективность этих двух препаратов пока не доказана. Нередко купание ребенка с настоем чистотела, чабреца, калины (1 столовую ложку травы или листьев заливают 0,5 л кипятку, томят 30 мин; полученный настой используют для приготовления одной ванны) в сочетании с обработкой гнойничковых элементов 1—2 % водным раствором бриллиантового зеленого достаточно для лечения. Если у ребенка, помимо поражений кожи, есть явления интоксикации, изменения в периферической крови, трактуемые как инфекционные сдвиги (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево, увеличенная СОЭ), ОРЗ, признаки другой перинатальной патологии, то необходимо назначение антибиотиков. Начинают с ампиокса, цефазолина, цепорина и, если эффект недостаточный, подключают аминогликозиды.

Говоря о местной терапии поражений кожи у новорожденных, еще раз предостережем от обработки больших участков кожных покровов (особенно у недоношенных!) препаратами йода. В литературе есть сведения о снижении функции щитовидной железы после таких повторных манипуляций. Спиртовые растворы анилиновых красок можно применять лишь для обработки единичных гнойничков, ибо повторная обработка обширных участков кожи спиртом может привести к нарушению барьерной функции кожи из-за повреждения верхних слоев эпидермиса.

#### Глава 14.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛИКВИДАЦИИ ЛИХОРАДКИ

У новорожденных различают следующие наиболее частые причины гипертермии: а) «транзиторная лихорадка» (транзиторная гипертермия, дегидратационная лихорадка); б) перегре-



вание; в) инфекции; г) внутримозговые геморрагии (чаще субарахноидальные кровоизлияния).

В развитии лихорадочной реакции большое значение имеют экзогенные (бактериальные, вирусные, грибковые) и эндогенные (продукты первичной и вторичной альтерации тканей, гематомы), пирогены. Они активируют «профессиональные» фагоциты (термин экспертов ВОЗ) — гранулоциты, моноциты, фиксированные макрофаги и этим способствуют выделению из них лейкоцитарного пирогена, непосредственно влияющего на центры терморегуляции, локализованные в гипоталамусе, среднем мозге, верхних отделах спинного мозга. Ведущую роль в этой системе терморегуляции играют преоптические зоны гипоталамуса.

Перестройка терморегуляции при инфекционной лихорадке и повышение температуры тела приводят к изменению функционирования различных органов и систем. При этом нужно учитывать характер основного заболевания, вызвавшего лихорадку. Тяжелые нарушения нервной деятельности связаны с интоксикацией.

Изменения обмена веществ являются следствием как самого лихорадочного состояния и связанного с ним стрессового типа секреции гормонов (увеличение секреции адреналина, АКТГ, глюкокортикоидов, тироксина), так и с временным голоданием (снижение секреции слюны, желудочного сока). Катаболическая направленность обменных процессов, усиление распада белков, повышение протеолитической активности сыворотки связаны в значительной степени с интоксикацией как проявлением основного заболевания. У детей в связи с большей активацией теплопродукции, т. е. более интенсивным окислением углеводов и жиров, быстрее происходят потеря массы тела и накопление недоокисленных продуктов.

Повышение тонуса симпатических центров, а также температуры «водителя ритма» приводит к тахикардии и увеличению силы сердечных сокращений. Повышение возбудимости дыхательного центра вызывает одышку, однако дыхание при этом становится поверхностным. Потребление кислорода возрастает, основной обмен повышается.

Спазм сосудов кожи повышает кровоток через почки, возрастает фильтрационное давление, усиливается диурез в стадию подъема температуры. Однако изменение обмена веществ, стимуляция секреции альдостерона приводят к задержке натрия и хлоридов во II стадии лихорадки. В III стадии в результате резкого увеличения выведения натрия и хлора возможен «хлоридный кризис».

Чрезмерная активизация симпатического отдела нервной системы может привести к сужению сосудов не только кожи, но и внутренних органов. При этом могут возникнуть спазмы прекапиллярных сфинктеров, нарушиться нормальный ток крови



по капиллярам, кровь из артериол поступит в вены, т. е. произойдет централизация кровообращения. Это приведет к гипоксии периферических тканей, ухудшению их функции. Гипоксия миокарда приведет к ослаблению его сократительной деятельности. У грудных детей гипертермия может ухудшить кровоток по сосудам мозга, возникнет его гипоксия, способная привести к отеку, преимущественно внутриклеточному, судорогам.

Все сказанное свидетельствует, что высокая температура тела ребенка может нарушить функцию как периферических органов, так и ЦНС, поэтому ее необходимо устранить.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что повышенная температура тела — один из механизмов неспецифической защиты организма от инфекции. Так, обнаружено, что повышенная температура способствует мобилизации лейкоцитов, бактерицидной их активности, усилению фагоцитоза, оптимум которого отмечают при температуре  $39^{\circ}\text{C}$ . Снижение стабильности мембран лизосом и освобождение лизосомальных ферментов способствует завершению фагоцитоза. Повышение температуры тела стимулирует специфический иммунный ответ организма на всех его фазах; увеличивает образование и активность интерферона — эндогенного противовирусного вещества [Kluger M., 1980]. Поэтому назначение жаропонижающих средств рекомендуют производить лихорадящим детям только при наличии высокой температуры тела — выше  $38,5\text{--}39^{\circ}\text{C}$ , когда можно опасаться нарушений микроциркуляции, развития гипоксии периферических тканей и головного мозга. Лихорадящему ребенку необходима помощь, направленная на профилактику и устранение нарушений микроциркуляции. [Dittmer A., 1981]. Введение жидкости необходимо при любой лихорадке для профилактики обезвоживания, легко наступающего у ребенка с высокой температурой тела в связи с учащением дыхания, увеличением потоотделения. Холодные обертывания конечностей можно использовать при температуре выше  $39^{\circ}$ , но при обязательном условии: хорошем кровоснабжении кожи, наличии теплых конечностей. Обертывание увеличит отдачу тепла с поверхности тела, но при этом может вызвать сужение сосудов кожи и последующее ограничение отдачи тепла. Холодные обертывания категорически противопоказаны при наличии холодных, бледных конечностей, мраморной кожи, так как в этих случаях названная процедура усугубит нарушения микроциркуляции и рефлекторно может спровоцировать ее во внутренних органах. Особенно велика такая опасность у недоношенных детей с плохо развитой подкожной жировой клетчаткой.

При температуре выше  $41^{\circ}\text{C}$  или при опасности возникновения судорог можно применять охлаждающие ванны, но тоже при наличии расширенных сосудов кожи. Ребенка погружают в воду с температурой сначала всего на  $1^{\circ}\text{C}$  ниже температуры его кожи, а затем воду постепенно охлаждают до  $38\text{--}37^{\circ}\text{C}$ . Все

купание д  
тепла буд  
от вентиля

Жароп

ют назнач  
ре выше  
наличии у  
(гематокри  
сердца.

В качес  
ственно ис  
Все они я  
том числе  
генов. В ре  
на гипотал  
центральны  
ление сосуда  
происходит  
дача. На т  
ют. Допуск  
гена на «це

Амидо  
нижающие  
течение 1—  
ладает спос  
ность к суд  
изойти при  
препарата в  
уместно нап  
ме крови не  
как у взрос  
этому, назна  
ровать ввод  
или слишком

Однократ  
ных детей  
3 раза в сут  
раствора вну  
на ребенка  
провоцирова  
рошо сочета  
вом — феноб  
ной дозе.

Анальгин  
стимулирующ  
вать судорог  
сосуды. Его  
Инъекции мо



купание должно продолжаться минут 5—10. При этом отдача тепла будет в 3 раза выше, чем от холодного обертывания или от вентиляции.

**Жаропонижающие средства.** Жаропонижающие рекомендуют назначать новорожденным и грудным детям при температуре выше  $39^{\circ}\text{C}$ , а также детям с меньшей температурой, но при наличии у них склонности к судорогам, резком сгущении крови (гематокрит выше 0,7) и детям с врожденными пороками сердца.

В качестве жаропонижающих у новорожденных преимущественно используют амидопирин, анальгин или парацетамол. Все они являются ингибиторами синтеза простагландинов, в том числе и простагландина  $E_1$  — посредника эндогенных пирогенов. В результате уменьшается или устраняется его влияние на гипоталамические отделы ЦНС; уменьшается возбуждение центральных отделов симпатической нервной системы; поступление сосудосуживающих импульсов к периферическим тканям; происходит расширение сосудов кожи; увеличивается теплоотдача. На теплопродукцию эти вещества практически не влияют. Допускают, что они устраняют тормозящее влияние пирогена на «центр холода».

Амидопирин и анальгин — очень надежные жаропонижающие средства. Они могут снизить температуру тела в течение 1—1½ ч. Следует учесть, однако, что амидопирин обладает способностью стимулировать ЦНС, увеличивая склонность к судорогам, и даже вызывать их. Последнее может произойти при введении слишком высоких доз или из-за кумуляции препарата в организме при слишком частом введении. Здесь уместно напомнить, что период полужизни амидопирин в плазме крови новорожденного ребенка равен 30—40 ч, в то время как у взрослых — всего 2—4 ч [Rane A., Tomson G., 1980]. Поэтому, назначая амидопирин, необходимо тщательно регистрировать вводимые его количества, не допускать передозировки или слишком быстрого повторения дозы.

Однократная доза амидопирин для новорожденных и грудных детей обычно равна 10 мг/кг, ее можно повторить 2—3 раза в сутки с перерывом в 6—8 ч. Вводят его в виде 4 % раствора внутримышечно из расчета 1 мл названного раствора на ребенка с массой 4 кг (0,25 мл/кг). Учитывая возможность провокации судорог амидопирином у грудного ребенка, хорошо сочетать этот препарат с противосудорожным средством — фенobarбиталом или диазепамом (см. стр. 67) в обычной дозе.

Анальгин выгодно отличается от амидопирин отсутствием стимулирующего влияния на ЦНС (т. е. неспособностью вызывать судороги) и выраженным спазмолитическим действием на сосуды. Его также назначают внутримышечно в дозе 10 мг/кг. Инъекции можно повторить 3 раза в день. Назначая амидопи-



рин или анальгин, необходимо учитывать их способность задерживать диурез. Это является следствием угнетения синтеза ПГЕ<sub>2</sub>, который в петле нефрона тормозит реабсорбцию натрия хлорида, а в собирательных трубках — реабсорбцию воды. Ограничение эффекта ПГЕ<sub>2</sub> ведет к повышению реабсорбции и натрия хлорида, и воды, а в результате — к ограничению диуреза. У лихорадящих детей со склонностью к отеку мозга и судорогам, с явлениями токсикоза эти эффекты нежелательны. Для их профилактики или ограничения, особенно при введении амидопирин, следует назначать мочегонные средства из группы осмотических мочегонных (сорбит, маннит — по 0,5—1,0 на 1 кг массы тела) или фуросемид (1—2 мг/кг). Фуросемид на фоне амидопирин и анальгина может быть менее эффективным, так как они устраняют образование и активность ПГЕ<sub>2</sub> в петле нефрона — месте действия фуросемида и этим препятствуют его активности, поэтому его лучше ввести до них.

Парацетамол тоже снижает температуру тела, но не так интенсивно, как предыдущие препараты. Он не стимулирует ЦНС, поэтому хорошо переносится детьми со склонностью к судорогам. Вместе с тем парацетамол способен вызывать гипогликемию. При передозировке может привести к метаболическому ацидозу, тяжелой гипогликемии, осложняющейся судорогами, а в последующем — к поражению печени, иногда тяжелому — вследствие образования из него токсических метаболитов. Поэтому новорожденным с недостаточной функцией почек его не следует назначать.

Ацетилсалициловая кислота не показана новорожденным из-за опасности возникновения геморрагий. К тому же на фоне ацидоза, возникающего при гипертермии у детей, салицилаты легче проникают в мозговую ткань, вызывая нарушения дыхания и судороги с последующим угнетением ЦНС.

**Нейролептики.** У детей с лихорадкой, сочетающейся с холодными конечностями и нарушениями микроциркуляции, хорошо назначать препараты из группы бутирофенонов (дроперидол) или фенотиазин (пропазин, дипразин). Эти препараты понижают возбудимость ЦНС, в том числе центров симпатической иннервации, склонность к судорогам, расширяют периферические сосуды, устраняя этим нарушения микроциркуляции и увеличивая теплоотдачу. Все эти препараты назначают внутривенно.

А. В. Папаян и Э. К. Цыбульский (1979) предпочитают дроперидол по 0,05—0,1 мл 0,25 % раствора на 1 кг массы тела через каждые 6—8 ч в первые сутки лечения и каждые 12 ч — со вторых суток. Он меньше угнетает ЦНС, чем нередко рекомендуемая литическая смесь, состоящая из аминазина, дипразина и новокаина, и не вызывает тахикардии, что может рассматриваться как признак меньшего снижения артериального давления. Дроперидол усиливает эффективность жаропо-

нижающ  
2,5 % р  
Сосу  
центра  
ропони  
ющимс  
расшир  
модина  
вать ли  
В к  
миотро  
каторы  
чают в  
венно  
по 2—  
2 мг/к  
средств  
внутри  
может  
цирова  
ленно  
может  
стр. 99



нижающих средств. Дипразин (пипольфен) вводят в виде 2,5 % раствора по 0,15 мл каждые 8 ч.

**Сосудорасширяющие средства.** При высокой температуре с централизацией кровообращения, не поддающейся лечению жаропонижающими и гипотермическими средствами, и с сохраняющимся спазмом периферических сосудов назначают сосудорасширяющие средства. Устраняя спазм сосудов, улучшая гемодинамику и теплоотдачу, они, к тому же, будут способствовать ликвидации гипоксии тканей.

В качестве сосудорасширяющих средств используют либо миотропные средства — папаверин, дибазол, либо ганглиоблокаторы — пентамин, бензогексоний. Папаверин нередко назначают вместе с дибазолом, каждый по 1—2 мг/кг, преимущественно внутримышечно. Пентамин вводят в виде 5 % раствора по 2—5 мг/кг, бензогексоний — в виде 2,5 % раствора по 1—2 мг/кг. Иногда рекомендуют в качестве спазмолитического средства назначать эуфиллин (2,4 % раствор по 1—1,5 мг/кг внутривенно). Следует, однако, заметить, что этот препарат может способствовать повышению возбудимости ЦНС, провоцировать судороги. К тому же он у лихорадящих больных медленно инактивируется в печени, и при повторных введениях может кумулировать, приводя к явлениям интоксикации (см. стр. 99).



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ<sup>1</sup>

- Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., Гришович В. В. Опыт применения дипидолора для обезболивания родов. — Акуш. и гин., 1981, № 11, с. 49—51.
- Авруцкая И. Г. Место пиридитола, пантогама и пирасетама в комплексном лечении умственного отставания. — Нов. лекарств. препараты, 1982, № 3, с. 14—17.
- Антонова Л. И., Бабаев В. А., Чарушников Г. А. и др. Некоторые биохимические показатели крови новорожденных, родившихся у матерей с токсикозом второй половины беременности, получавших в родах обезболивание методом длительной перидуральной анестезии тримекаином. — Вопр. охр. мат. и дет., 1980, № 1, с. 69—71.
- Бадалян Л. О., Журба Л. Т., Всеволожская Н. М. Руководство по неврологии детского возраста. — Киев: Здоров'я, 1980. — 525 с.
- Баиров Г. А., Цыбульский Э. К. Парентеральное питание в хирургии детского возраста. — В кн.: Справочник по детской диететике/Под ред. И. М. Воронцова, А. В. Мазурина. Л.: Медицина, 1980, с. 384—399.
- Балуда В. П., Сушкевич Г. Н., Лукоянова Т. И. Роль простагландинов, тромбоксанов и простациклина в регуляции процесса агрегации и реакций освобождения тромбоцитов в норме и при патологии. — Пат. физиол. и эксперим. тер., 1980, № 4, с. 80—85.
- Бароян О. В. Актуальные вопросы современной эпидемиологии. — Ереван: Айастан, 1981. — 279 с.
- Барышек О. Л. Прогнозирование возможности развития синдрома дыхательных расстройств (СДР) новорожденных при недоношенной беременности. — В кн.: Объед. научно-практ. конф. детских врачей и акушеров-гинекологов Латв. ССР. Рига, 1981, с. 38—40.
- Барышек О. Л., Татарин Г. В. Применение дексаметазона для антенатальной профилактики синдрома дыхательных расстройств новорожденных. — В кн.: Объед. научно-практ. конф. детских врачей и акушеров-гинекологов Латв. ССР. Рига, 1981, с. 41—42.
- Башмакова М. А., Калашникова Е. П., Полякова Г. П. Этиологическая структура перинатальных инфекций по патологоанатомическим данным. — Вопр. охр. мат. и дет., 1979, № 2, с. 28—32.
- Берхин Е. Б. Фармакология почек и ее физиологические основы. — М.: Медицина, 1979. — 335 с.
- Ботвиньева В. В., Уланова М. А. Система местного иммунитета и заболевания органов дыхания у детей (обзор литературы). — Мед. реф. журн., разд. V (Педиатрия), 1981, № 7, с. 19—28.
- Бреслав И. С., Глебовский В. Д. Регуляция дыхания. — Л.: Наука, 1981. — 280 с.
- Виноградов В. М. Фармакологические средства для профилактики и лечения гипоксии. — В кн.: Кислородный гомеостаз и кислородная недостаточность. Киев: Наукова думка, 1978, с. 183—192.
- Гармашева Н. Л., Константинова Н. М. Введение в перинатальную медицину. — М.: Медицина, 1978. — 293 с.

<sup>1</sup> Приведена литература, начиная с 1978 года.



- Горовенко Г. Н., Иванов А. И. Применение партусистена для профилактики слабости родовых сил у женщин с длительным прелиминарным периодом. — Акуш. и гин., 1981, № 11, с. 53.
- Грановская Т. Н., Кирющенков А. П., Френкель В. Е. Особенности трансплантационного перехода дигоксина и влияние этого сердечного гликозида на сердечную деятельность плода. — Акуш. и гин., 1982, № 7, с. 27—29.
- Гуревич А. М. Постреанимационная патология мозга. — Анестезиол. и реаниматол., 1979, № 5, с. 73—76.
- Дорофейчук В. Г., Лекомцева Г. А. Дисбиocenоз кишечника у детей в периоде новорожденности и его последствия. — Педиатрия, 1982, № 1, с. 72—74.
- Дроздов С. Г., Покровский В. И., Шекоян Л. А. и др. Ротавирусный гастроэнтерит. — М.: Медицина, 1982. — 158 с.
- Ериг К., Ериг Д., Мейсель К. П. и др. Применение фототерапии при гипербилирубинемии новорожденных. — Педиатрия, 1980, № 1, с. 26—28.
- Ермоленко Н. И. Особенности клиники и диагностики внутриутробной бактериальной инфекции. — Вопр. охр. мат. и дет., 1982, № 1, с. 22—27.
- Ершов Ф. И., Буката Л. А. Итоги экспериментального изучения индукторов интерферона. — Антибиотики, 1979, № 9, с. 700—715.
- Жданов Г. Г., Пономарев Г. М. Концентрация дроперидола в венозной крови пуповины новорожденных. — Анестезиол. и реаниматол., 1980, № 4, с. 14—16.
- Зубаиров Д. М. Биохимия свертывания крови. — М.: Медицина, 1978. — 175 с.
- Ивановская Т. Е., Гусман Б. С. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. — М.: Медицина, 1981. Т. 1. — 375 с.
- Ивановская Т. Е., Кипарисова Е. Л. Морфология современного пупочного сепсиса. — Педиатрия, 1981, № 9, с. 5—8.
- Исаков Ю. Ф., Михельсон В. А., Анохин М. И. Оксигенотерапия и гипербарическая оксигенация у детей. — М.: Медицина, 1981. — 221 с.
- Казанцев А. П., Попова Н. И. Внутриутробные инфекционные заболевания и их профилактика. — Л.: Медицина, 1980. — 227 с.
- Калиничева В. И. Анемии у детей. — Л.: Медицина, 1978. — 287 с.
- Кинтрая П. Я., Эристави З. А., Корсантия Б. М. и др. Противовирусная защита новорожденных индукцией интерферона у родильниц. — Вопр. охр. мат. и дет., 1982, № 3, с. 7—9.
- Кипиани Р. Е. Простагландины в акушерстве. — В кн.: Простагландины/Под ред. И. С. Ажгихина. М.: Медицина, 1978, с. 150—182.
- Ковлер М. А., Авакумов В. М., Кругликова-Львова Р. П. Пиридитол — новый отечественный психофармакологический препарат. — Нов. лекарств. препараты, 1981, № 4, с. 2—8.
- Корниенко А. Б. Эффективность сухого лейкоцитарного интерферона у детей при острых респираторных вирусных инфекциях, осложненных пневмонией. — Педиатр., акуш. и гин. (Киев), 1980, № 2, с. 16—17.
- Крышень П. Ф., Рафес Ю. И. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине. — Киев: Здоров'я, 1979. — 292 с.
- Кушаковский М. С., Журавлева Н. Б. Аритмии и блокады сердца. — Л.: Медицина, 1981. — 339 с.
- Къева Ж. Гнойни менингити. — София: Медицина и физкультура, 1979. — 147 с.
- Лакин К. М., Крылов Ю. Д. Биотрансформация лекарственных веществ. — М.: Медицина, 1981. — 342 с.
- Лебедев Б. В., Барашнев Ю. И., Якунин Ю. А. Невропатология раннего детского возраста. — Л.: Медицина, 1981. — 275 с.
- Лешкевич И. А., Добронравов А. В., Калашникова Т. И. и др. Фото-инфузионная терапия гемолитической болезни новорожденных на почве несовместимости по резус-фактору. — Вопр. охр. мат. и дет., 1979, № 6, с. 15—19.
- Ломако Л. Т. Состояние кровообращения у новорожденных, перенесших асфиксию, при различных методах первичной реанимации. — Вопр. охр. мат. и дет., 1982, № 1, с. 52—56.
- Малаховский Ю. Е., Манеров Ф. К. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения сепсиса у детей. — Педиатрия, 1979, № 1, с. 62—64.



- Малков Я. Ю., Шагидуллин И. Р. Метод катетеризации вены пуповины в комплексе мероприятий по первичной реанимации новорожденных. — Акуш. и гин., 1980, № 8, с. 42—44.
- Манелис Э. С. Трансплантарное прохождение оксibuтирата натрия у роже-ниц. — Анестезиол. и реаниматол., 1980, № 4, с. 12—14.
- Маргорина Н. Е. Показатели активности окислительно-восстановительных процессов в период адаптации у новорожденных, родившихся в асфиксии. — Педиатрия, 1981, № 2, с. 24—27.
- Маркова И. В., Калинин В. И. Педиатрическая фармакология. — Л.: Медицина, 1980. — 440 с.
- Матвеев М. П., Малаховский Ю. Е., Манеров Ф. К. и др. Вопросы диагностики, клиники и лечения сепсиса у детей. — Педиатрия, 1981, № 2, с. 74—78.
- Митрофанова Г. П. Особенности антибиотикотерапии в периоде новорожденности. — Вопр. охр. мат. и дет., 1979, № 1, с. 3—11.
- Михельсон В. А., Костин Э. Д., Цыпин Л. Е. Анестезия и реанимация новорожденных. — Л.: Медицина, 1980. — 312 с.
- Могоряну П. Д., Пшенко Л. Г. Фенобарбитал-индуцированные формы рахита. — Педиатрия, 1980, № 7, с. 72—73.
- Мухарлямов Н. М. Хроническая недостаточность кровообращения. — В кн.: Руководство по кардиологии/Под ред. Е. И. Чазова, М.: Медицина, 1982, т. 3, с. 543—572.
- Мухин Е. А., Кентя Э. Б., Матковский К. Л. и др. Очерки гипербарической фармакологии. — Кишинев: Штиинца, 1978. — 124 с.
- Мямлина Г. А. О длительном действии гепарина на организм. — В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии/Под ред. Б. В. Петровского. Е. И. Чазова, С. В. Андреева. М.: Медицина, 1979, с. 288—290.
- Навашин С. М., Фомина И. П. Рациональная антибиотикотерапия. — М.: Медицина, 1982. — 494 с.
- Неговский В. А., Гуревич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. — М.: Медицина, 1979. — 382 с.
- Новикова Е. Ч., Полякова Г. П. Инфекционная патология плода и новорожденного. — М.: Медицина, 1979. — 220 с.
- Палёнова Н. Г. Влияние внутриутробной гипоксии на развитие нервных клеток и кровеносной системы спинного мозга. — В кн.: Актуальные вопросы нефрологии и нейрохирургии новорожденных/Под ред. А. И. Осна. Новокузнецк, 1980, с. 91—95.
- Панкова П. Ф., Королева В. Г., Фирсов А. А. и др. Клиническое применение некоторых аминогликозидов при острой пневмонии у детей. — В кн.: Химиотерапия бактериальных инфекций. Алма-Ата, 1979, с. 118—119.
- Папаян А. В., Цыбульский Э. К. Острые токсикозы в раннем детском возрасте. — Л.: Медицина, 1979. — 223 с.
- Персианинов Л. С., Сидельникова В. М., Елизарова И. П. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. — М.: Медицина, 1981. — 207 с.
- Петрова Г. Б., Савицкая Т. Н. К вопросу о развитии тимуса и лимфатических узлов в антенатальном онтогенезе при действии олеандомина на систему мать — плод. — В кн.: Иммунологические исследования в клинике и эксперименте/Под ред. А. М. Яковлева. Л., 1981, с. 110—115.
- Рейниш М. С. Характеристика зрелости легких плода по определению тромбопластической активности амниотической жидкости. — Вопр. охр. мат. и дет., 1981, № 7, с. 69—71.
- Рощина Л. Ф., Полежаева А. И. Пирацетам — новый психотропный препарат. — Нов. лекарств. препараты. 1981, № 4, с. 9—15.
- Савельева Г. М. Реанимация и интенсивная терапия новорожденных. — М.: Медицина, 1981. — 176 с.
- Самохин П. А., Николаева С. С., Шиш В. Ф. Морфологические аспекты парентерального введения детям гемодеза и полиглюкина. — В кн.: Особенности патоморфологической дифференциальной диагностики заболеваний у детей раннего возраста: Труды Иркутск. медицинского ин-та, 1981, выпуск 156, с. 45—46.



- Сахаров В. Н., Фаерман А. И. О методе светолечения желтухи новорожденных. — *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1979, № 1, с. 40—44.
- Семенова К. А., Махмудова Н. М. Медицинская реабилитация и социальная адаптация больных детским церебральным параличом. — Ташкент: Медицина, 1979. — 487 с.
- Серков В. Ф., Шишкина Л. И., Любименко В. А. и др. Лечение эндогенных интоксикаций у новорожденных с использованием гемосорбций. — *Вестн. хир.*, 1982, № 5, с. 82—85.
- Ситковский М. Б., Лисянская Н. М. Кальциноз новорожденных. — *Педиатр., акуш. и гин. (Киев)*, 1980, № 2, с. 22—24.
- Смирнов В. В., Менткевич Г. Л. Интерферон и его применение в клинической педиатрии (обзор литературы). — *Мед. реф. журн., разд. V (Педиатрия)*, 1981, № 8, с. 1—7.
- Сотникова К. А., Мишина Т. Г., Смирнова Л. М. Актуальные вопросы пульмонологии новорожденных. — *Вопросы охраны материнства и детства*, 1979, № 3, с. 6—10.
- Сотникова К. А., Райнова Л. В., Пуховская Н. В. и др. Современное состояние проблемы синдрома дыхательных расстройств. — *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1981, № 6, с. 14—20.
- Такач Д., Варга Й., Тот К. и др. Применение лексира для обезболивания родов. — *Акуш. и гин.*, 1981, № 11, с. 51—52.
- Тараховский М. Л., Цыпкун А. Г. Фармакотерапия гипоксических состояний плода и новорожденных (обзор литературы). — *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1982, № 3, с. 55—59.
- Таточенко В. К., Катсова Л. К., Чыныева Д. К. и др. Современная этиологическая структура острых пневмоний и методы ее изучения. — *Педиатрия*, 1982, № 9, с. 9—11.
- Теблосова Л. Т., Федоров А. М. Рахит у детей, индуцированный антиконвульсантной терапией. — *Педиатрия*, 1982, № 6, с. 75—77.
- Тимофеева Г. А., Сичко Ж. В., Козлова О. Л. Опыт лечения интерфероном нервных форм эпидемического паротита. — *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1981, № 4, с. 41—43.
- Тур А. Ф., Шабалов Н. П. Заболевания новорожденных детей. — В кн.: *Детские болезни*/Под ред. А. Ф. Тура, О. Ф. Тарасова, Н. П. Шабалова. М.: Медицина, 1979, с. 19—80.
- Усов И. Н., Станкевич З. А. Рахит у детей. — Минск: Беларусь, 1980. — III с.
- Феклисова Л. В., Ритова В. В. Вирусные и вирусно-бактериальные диареи у детей. — Л.: Медицина, 1980. — 198 с.
- Фесенко М. Е. Закапывание молозивного иммуноглобулина А как метод профилактики респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста. — *Педиатр., акуш. и гин. (Киев)*, 1980, № 2, с. 18—19.
- Филиппова А. А. Содержание некоторых электролитов в крови у новорожденных с повреждениями нервной системы при асфиксии. — *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1979, № 1, с. 49—52.
- Хоменко В. Л., Померанцев В. П., Васюк Ю. А. Периферические вазодилататоры в кардиологии. — *Сов. мед.*, 1980, № 12, с. 70—75.
- Цинзерлинг А. В. Основные современные внутриутробные инфекции. — В кн.: *Особенности патоморфологической дифференциальной диагностики заболеваний у детей раннего возраста*: Труды Иркутск. мед. ин-та, 1981, вып. 156, с. 56—57.
- Цинзерлинг А. В., Калашникова Е. П. Внутриутробные инфекции в перинатальном периоде. — *Арх. пат.*, 1979, № 10, с. 49—53.
- Черкасская Р. О., Дарбеева О. С., Самыгина Г. А. и др. Некоторые вопросы этиологии гнойно-септических заболеваний у новорожденных. — *Педиатрия*, 1981, № 2, с. 42—45.
- Чуранова З. И., Соломонова З. А. Микрофлора зева и полости рта у новорожденных детей. — *Вопросы охраны материнства и детства*, 1979, № 2, с. 30—32.
- Шабалов Н. П. Внутриутробные (анте- и интранатальные) инфекции. — *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1982а, № 1, с. 16—22.



- Шабалов Н. П. Обмен билирубина и факторы риска возникновения ядерной желтухи у новорожденных. — Педиатрия, 1982б, № 6, с. 71—74.
- Шабалов Н. П. Тромбоцитопении. Тромбоцитопатии. — В кн.: А. В. Папаян, Н. П. Шабалов. Геморрагические диатезы у детей. — Л.: Медицина, 1982в, с. 79—191.
- Шабалов Н. П., Шастина Г. В., Эрман Л. В. Внутритробный микоплазмоз. — Педиатрия, 1981, № 9, с. 27—29.
- Штейнлухт Л. А., Зверькова Ф. А. Болезни кожи детей грудного возраста. — Л.: Медицина, 1979. — 173 с.
- Эйгенсон О. Б. Особенности гемодинамики в неонатальном периоде. Педиатрия, 1982, № 2, с. 62—66.
- Яковлев Т. Н. Лечебно-профилактическая витаминология. — Л.: Медицина, 1981. — 198 с.
- Якунин Ю. А., Ямпольская Э. И., Кипнис С. Л. и др. Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. — М.: Медицина, 1979. — 280 с.
- Abinader E., Borochowitz Z., Berger A. A hemodynamic complication of veraa mil therapy in a neonate. — *Nelv. paediat. Acta*, 1981, v. 36, N 5, p. 451—455.
- Adams J., Hyde W., Procianny R. Hypochloremic metabolic alkalosis following tolazoline-induced gastric hypersecretion. — *Pediatrics*, 1980, v. 65, N 2, p. 298—300.
- Adelman R., Matren D., Vogel J. et al. Nonsurgical management of renovascular hypertension in the neonate. — *Pediatrics*, 1978, v. 62, N 1, p. 71—76.
- Alix D., Riche C., Berthou F., Mabin D. Apnees du nouveau-ne et theophylline. — *Rev. Pediat.*, 1979, t. 15, N 5, p. 275—281.
- Amirante E., Acquistapace F., Masarone M. Su di una rara causa di convulsioni nel lattante: intossicazione per cutanea da fenolo. — *Aggiorn. pediat.*, 1979, v. 30, N 6, p. 389—392.
- Aranda J., Perez J., Sitar D. et al. Pharmacokinetic disposition and protein binding of furosemide in newborn infants. — *J. Pediat.*, 1978, v. 93, N 3, p. 507—511.
- Aranda J., Collinge J., Zinman R. et al. Maturation of caffeine elimination in infancy. — *Arch. Dis. Childh.*, 1979a, v. 54, N 12, p. 946—949.
- Aranda J., Cook C., Gorman J. et al. Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea. — *J. Pediat.*, 1979b, v. 94, N 4, p. 663—668.
- Aranda J., Turmen T., Sasyniuk B. Pharmacokinetics of diuretics and methylxanthines in the neonate. — *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, v. 18, N 1, p. 55—63.
- Atad J., David A., Moise J. et al. Classification of threatened premature labor related to treatment with a prostoglandin inhibitor: indomethacin. — *Biol. Neonate*, 1980, v. 37, N 5—6, p. 290—296.
- Avery M. Drug effects on lung maturation and function. — In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics. A pediatric perspective*/Ed. B. L. Mirkin. Chicago; London, 1978, p. 185—195.
- Aymard P., Bandon J. J., Blanc A. M. et al. Phenobarbital pharmacokinetics in newborn. — In: *Drug Meas. a. Drug Eff. Lab. Health. Sci. 4th Int. Colloq. Prosp. Biol. Pont-a-Mousson*, 1978. Basel et al., 1980, p. 95—99.
- (Babson S. G., Benson R. C., Pernoll M. L. et al.) Бебсон С. Г., Бенсон Р. К., Пернолл М. Л. и др. Ведение беременных с повышенным риском и интенсивная терапия новорожденного. — М.: Медицина, 1979. — 495 с.
- Ballard P. L., Ballard R. A., Granberg J. P. et al. Fetal sex and prenatal betamethasone therapy. — *J. Pediat.*, 1980, v. 97, N 3, p. 451—454.
- Baltassat P., Bory C., Aranda J. V. Biotransformation of theophylline into caffeine in the premature newborn. — In: *Drug Meas. a. Drug Eff. Lab. Health Sci. 4th Int. Colloq. Prosp. Biol. Pont-a-Mousson*, 1978. Basel et al., 1980, p. 70—87.
- (Bankl H.) Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. — М.: Медицина, 1980.
- Bassell G. M., Marx G. F. Physiologic considerations of uterus and placenta. — In: *Obstetric and Anesthesia*/Ed. G. F. Marx, G. M. Bassel. Amsterdam, 1980, v. 7, p. 55—88.



- Behrman R. E.* Kernicterus. — In: Nelson Textbook of Pediatrics/Ed. V. C. Vaughan, R. J. McKay, R. E. Behrman. N. Y., 1979, p. 451—452.
- Bell E. F., Brown E. J., Milner R. et al.* Vitamin E absorption in small premature infants. — *Pediatrics*, 1979, v. 63, N 6, p. 830—832.
- Bergstrom W. H., Williams M. L.* Calcium and phosphorus metabolism. — In: Perinatal Physiology/Ed. U. Stave. N. Y.; London: Plenum Medical Book Company, 1978, p. 617—624.
- Berk P. D., Javitt N. B.* Hyperbilirubinemia and cholestasis. — *Am. J. Med.*, 1978, v. 64, N 2, p. 311—326.
- Betkerur M., Yeh T., Miller K. et al.* Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. — *Pediatrics*, 1981, v. 68, N 1, p. 99—102.
- Bhat R., Vidyasagar D., Vadapalli M. et al.* Disposition of endomethacin in preterm infants. — *J. Pediat.*, 1979, v. 95, N 2, p. 313—316.
- Biffano E., Post E., Springer J. et al.* Treatment of neonatal hypertension with captopril. — *J. Pediat.*, 1982, v. 100, N 1, p. 143—146.
- (Blunk W.) Блунк В. Детская эндокринология. — М.: Медицина, 1981. — 302 с.
- Boreus L. O., Jalling B., Wallin A.* Plasma concentrations of phenobarbital in mother and child after combined prenatal and postnatal administration for prophylaxis of hyperbilirubinemia. — *J. Pediat.*, 1978, v. 93, N 4, p. 695—698.
- Brandt R. B., Mueller D. C., Schroeder J. R. et al.* Serum vitamin A in premature and term neonates. — *J. Pediat.*, 1978, v. 92, N 1, p. 101—104.
- Brazier J. L., Ribou B., Desage M. et al.* Study of theophylline metabolism in premature human newborns using stable isotope labelling. — *Biomed. Mass. Spectromet.*, 1980, v. 7, N 5, p. 189—192.
- Brodersen R.* Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus. — *J. Pediat.*, 1980, v. 96, N 3, p. 349—356.
- Brodersen R., Lakatos L., Karmazsin L.* D-penicillamine, a nonbilirubin-displacing drug in neonatal jaundices. — *Acta paediat. Scand.* 1980, v. 69, N 1, p. 31—35.
- Cabero L., Escribano M. I., Cabero A. et al.* Tratamiento del sufrimiento fetal intraparto con sustancias betamiméticas en pacientes diabéticas. — *Clin. e invest. ginec. y obstet.*, 1979, v. 6, N 4, p. 204—206.
- Cagini P., Trabalza N., Cappuccini B. et al.* E'utile la somministrazione di vitamina K nel neonato sano? Studio della coagulazione su 1000 neonati. — *Minerva pediat.*, 1979, v. 31, N 12, p. 921—926.
- Cashore W. J.* Free bilirubin concentrations and bilirubin-binding affinity in term and preterm infants. — *J. Pediat.*, 1980, v. 96, N 3, part 2, p. 521—527.
- Cashore W. J., Gartner L. M., Oh W. et al.* Clinical application of neonatal bilirubin binding determinations: Current Status. — *J. Pediat.*, 1978, v. 93, N 5, p. 827—833.
- Castaing M., Fournet J. P., Leger F. A. et al.* Thyroïde du nouveau-né et surcharge en iode après la naissance. — *Arch. franc. Pediat.*, 1979, v. 36, N 4, p. 356—368.
- Castot A., Garnier R., Lanfranch C. et al.* Effect systemiques indésirables des médicaments appliqués sur le peau, Chez l'enfant. A propos de quelques observations. — *Thérapie*, 1980, v. 35, N 3, p. 423—432.
- Chhattriwalla Y., Colon A. R., Seantov J. W.* The Use of Cimetidine in the Newborn. — *Pediatrics*, 1980, v. 65, N 2, p. 301—302.
- Cheswick M. U.* Neonatal medicine. — London, Update Publication Ltd, 1978.
- Chiueh C. C., Sun C. L., Kopin I. J. et al.* Entry of ( $H^3$ )-norepinephrine ( $I^{125}$ )albumin and Evans blue from blood brain into brain following unilateral osmotic opening of the blood-brain barrier. — *Brain Res.*, 1978, v. 145, N 2, p. 291—301.
- Clyman R. I., Ballard P. L., Shiderman S. et al.* Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. — *J. Pediat.*, 1981, v. 98, N 1, p. 123—126.
- Cocchi G., Gualandi S., Barbanti M. et al.* Azione della fototerapia sulla riboflavina e tale plasmatica di neonati iperbilirubinemia. — *Minerva pediat.*, 1980, v. 32, N 17, p. 1069—1072.
- Cohen R. S., Stevenson D. K., Malachowski N. et al.* Late morbidity among survivors of respiratory failure treated with tolazoline. — *J. Pediat.*, 1980, v. 97, N 4, p. 644—647.



- Cooke R. W. I., Meradji M., De Villeneuve V. M. Necrotising enterocolitis after cardiac catheterisation in infants. — Arch. Dis. Childh., 1980, v. 55, N 1, p. 60—68.
- Cuestas R. A., Engel R. R. Thyroid function in preterm infants with respiratory distress syndrome. — J. Pediat., 1979, v. 94, N 4, p. 643—646.
- Datta S., Alper M. H. Anesthesia for cesarean section. — Anesthesiology, 1980, v. 53, N 2, p. 142—160.
- Datta S., Kiltmiller J. L., Ostheimer G. W. et al. Propranolol and parturition. — Obstet. a. Gynec., 1978, v. 51, N 5, p. 577—581.
- Davies P. A. Use of antibiotics. Treatment of neonatal bacterial infection. — Brit. med. J., 1978, v. 2, N 6138, p. 676—679.
- De Sa D. Coronary arterial lesions and myocardial necrosis in stillbirth and infants. — Arch. Dis. Childh., 1979, v. 54, N 12, p. 918—930.
- Dewdney J. M. Pseudo-allergic reactions to antibiotics. — In: Genetic aspects and anaphylactoid reactions. Basel, 1980, v. 1, p. 273—293.
- Dinscoy M., Tsang R., Laskazewski P. et al. The role of postnatal age and magnesium on parathyroid hormone responses during «exchange» blood transfusion in the newborn period. — J. Pediat., 1982, v. 100, N 2, p. 277—283.
- Dittmer A. Körpertemperatur und Fieberkörpereigene Thermoregulation und Möglichkeiten einer fiebersenkender Behandlung. Teil I. — Kinderärztl. Praxis, 1980, Bd. 48, H. 12, S. 617—625; Teil II. — Kinderärztl. Praxis, 1981, Bd. 49, H. 3, S. 113—121.
- Donnelly N., Bucciarelli R., Nelson P. Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants. — J. Pediat., 1980, v. 96, N 2, p. 295—300.
- Donovan E., Tsang R., Steichen J. et al. Neonatal hypermagnesemia effect of parathyroid hormone and calcium homeostasis. — J. Pediat., 1980, v. 96, N 2, p. 305—310.
- Driscoll D. G., Gillette P., McNamara D. The use of dopamine in children. — J. Pediat., 1978, v. 92, N 2, p. 303—314.
- Drummond N., Webb I., Purcell K. Cardiopulmonary dopamine dose response in chronically catheterized neonatal lambs. — Circulation, 1980, v. 62, N 4, pt. II, p. 25.
- Duda Dykes F., Lazzara A., Ahmann P. et al. Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. — Pediatrics, 1980, v. 66, N 1, p. 42—49.
- Ebbesen F., Jacobsen J. Bilirubin-albumin binding affinity and serum albumin concentration during intensive phototherapy (blue double light) in jaundiced newborn infants. — Europ. J. Pediat., 1980, v. 134, N 3, p. 261—263.
- Ehrenkranz R. A., Ablow R. C., Warshaw J. B. Prevention of bronchopulmonary dysplasia with vitamin E administration during the acute stages of respiratory distress syndrome. — J. Pediat., 1979, v. 95, N 5, pt. 2, p. 873—878.
- Ehrhardt A. A., Mayer-Bahlburg H. F. L. Prenatal sex hormones and the developing brain effects on psychosexual differentiation and cognitive function. — Ann. Rev. Med., 1979, v. 30, p. 415—430.
- Eichenwald H., McCracken G. Antimicrobial therapy in infants and children. — J. Pediat., 1978, v. 93, N 3, p. 337—356.
- Eidelman A. I., Hobbs J. F. Bicarbonate therapy revisited. — Am. J. Dis. Child., 1978, v. 132, N 9, p. 847—848.
- Elera J. H., Sanchez P. M., Garay J. P. Action of piracetam in childbirth. — J. Int. Med. Res., 1980, v. 3, N 3, p. 232—241.
- Fabris C., Licata D., Gazzena E. et al. A proposito di profilassi antiinfettiva in epoca neonatale. Indagine clinicostatistica sull'impiego di antibiotici. — Minerva pediat., 1981, v. 33, N 4, p. 143—148.
- Feldman Ch. H., Hutchinson V. E., Pippengl Ch. E. et al. Effect of dietary protein and carbohydrate on theophylline metabolism in children. — Pediatrics, 1980, v. 66, N 6, p. 956—962.
- Fermont L., Batisse A. T., Karchaner J. Miocardiopathie hypertrophique transitoire du nouveau-ne de mere diabetique. — Arch. Franc. Pediat., 1980, v. 37, N 3, p. 113—115.



- Fidler G. I., Chatrath R., Williams G. J. et al.* Dopamine infusion for the treatment of myocardial dysfunction associated with a persistent transitional circulation. — *Arch. Dis. Childh.*, 1980, v. 55, N 3, p. 194—198.
- Fidell J., Do-Ngoc D., Attuel P. et al.* L'amiodarone dans le traitement des troubles du rythme cardiaque de l'enfant. — *Arch. malad. coeur. et vaiss.*, 1980, v. 73, N 2, p. 198—204.
- Finnilä M. J., Österlung K., Lehti M.* Die Behandlung des idiopathischen Atemnotsyndroms mit Ambroxol. — *Atemwegs- u. Lungenkranken*, 1978, Bd. 4, Beih. I, S. 62—67.
- Fleschman A. R., Rosen J. F., Cole J. et al.* Maternal and fetal serum 1,25-dihydroxy-vitamin D-levels at term. — *J. Pediat.*, 1980, v. 97, N 4, p. 640—642.
- Fuchs A.-R., Fuchs F.* Ethanol for prevention of preterm birth. — *Sem. Perinatol.*, 1981, v. 5, N 3, p. 236—251.
- Fujiwara T., Adams F. M.* Surfactant for hyaline membrane disease. — *Pediatrics*, 1980, v. 66, N 5, p. 795—798.
- Fuquay D., Koup J., Smith A. L.* Management of neonatal gentamicin overdose. — *J. Pediat.*, 1981, v. 99, N 3, p. 471—473.
- Gendrel D., Chaussain J.-L., Roger M. et al.* Simultaneous postnatal rise of plasma LH and testosterone in male infants. — *J. Pediat.*, 1980, v. 97, N 4, p. 600—602.
- Gerhardt T., McCarthy J., Banalari E.* Aminophylline therapy for idiopathic apnea in premature infants: effects on lung function. — *Pediatrics*, 1978, v. 62, N 5, p. 801—804.
- Gianella R. A.* Pathogenesis of acute bacterial diarrheal disorders. — *Ann. Rev. Med.*, 1981, v. 32, p. 341—357.
- Glasgow L. A., Overall J. C.* Infections of the newborn. — In: *Nelson Textbook of Pediatrics/Eds. V. C. Vanghar, R. J. McKay, R. E. Behrman*. Philadelphia, 1979, p. 468—489.
- Glazer J. P., Danish M. A., Plotkin S. A. et al.* Disposition of chloramphenicol in low birth weight infants. — *Pediatrics*, 1980, v. 66, N 4, p. 573—577.
- Gold F., Bourin M., Chantepie A. et al.* Modalites pratiques d'utilisation du phenobarbital par voie intraveineuse chez le nouveau-ne a terme. — *Arch. franc. Pediat.*, 1980, v. 37, N 9, p. 613—616.
- Goldstein G.* Pathogenesis of brain edema and hemorrhage: role of the brain capillary. — *Pediatrics*, 1979, v. 64, N 3, p. 357—360.
- Green Th. P., O'Dea R. F., Mirkin B. L.* Determinants of drug disposition and effect in the fetus. — *Ann. Rev. Pharmacol., Toxicol.*, 1979, v. 19, p. 285—322.
- Gross St.* Vitamin E and neonatal bilirubinemia. — *Pediatrics*, 1979, v. 64, N 3, p. 321—323.
- Grygiel J. J., Birkett D. J.* Effect of age on patterns of theophylline metabolism. — *Clin. Pharm. a. Ther.*, 1980, v. 28, N 4, p. 456—462.
- Gunn T. R., Metrakos V., Riley P. et al.* Sequelae of caffeine treatment in preterm infants with apnea. — *J. Pediat.*, 1979, v. 94, N 1, p. 106—109.
- Gunn T., Reece E. R., Metrakos K. et al.* Depressed T cell following neonatal steroid treatment. — *Pediatrics*, 1981, v. 67, N 1, p. 61—67.
- Gunnar R.* Effect of salbutamol and terbutaline in the management of premature labor. — In: *Year Book Obstet. a. Gynec.*, 1979. Chicago; London, 1979, p. 140—141.
- Gupta C., Sonawane B. R., Yaffe S. J.* Phenobarbital exposure in utero: alterations in female reproductive function in rats. — *Science*, 1980, v. 208, N 4443, p. 508—510.
- Hammersen G., Wille L.* Technik der intraventriculären Antibiotika-Applikation bei bakterieller Neugeborenen-Meningitis. — *M Schr. Kinderheilk.*, 1981, Bd. 129, H. 9, S. 525—528.
- Heimann G.* Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. — *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, v. 18, N 1, p. 43—50.
- Herscher E. S., Berman W., Friedman Z. et al.* Left bundle branch block due to hyperkalemia in premature infants. — *J. Pediat.*, 1979, v. 94, N 4, p. 654—656.
- Hill R. M.* Adverse effects of prenatal drug therapy. *Clinical pharmacology and therapeutics*. — In: *A pediatric perspective/Ed. B. L. Mirkin*. Chicago; London, 1978, p. 199—219.



- Hillman L. S., Hillman R. E., Dodson N. E. Diagnosis, treatment and follow-up of neonatal mepivacaine intoxication secondary to paracervical and pudendal blocks during labor. — *J. Pediat.*, 1979, v. 95, N 3, p. 472—477.
- Ho I. K., Harris R. A. Mechanism of action of barbiturates. — *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1981, v. 21, p. 83—111.
- Hoff N., Haddad J., Teitelbaum S. et al. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in rickets of extremely premature infants. — *J. Pediat.*, 1979, v. 94, N 3, p. 460—466.
- Hook J., Bailie M. Perinatal renal pharmacology. — *Ann. Rev. Pharmacol., Toxicol.*, 1979, v. 19, p. 491—510.
- Hughes I. A., Davies P. A. Neonatal endocrine and metabolic emergencies. — *Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1980, v. 9, N 3, p. 583—604.
- Hüller H., Jährig K., Steinhoff R. et al. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode. — Berlin: VEB Verlag, 1980.
- Jager-Roman E., Doyle P., Baird-Lambert J. et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of metronidazole in the newborn infant. — *J. Pediat.*, 1982, v. 100, N 4, p. 651—654.
- Jährig K. Vitamine und Elektrolyte. — In: Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode/Ed. H. Müller et al. Berlin: VEB. Verlag. u. Gesundheit, 1980, S. 155—168.
- Johnson D. E., Munson D. P., Thompson T. R. Effect of antenatal administration of betamethasone on hospital costs and survival of premature infants. — *Pediatrics*, 1981, v. 68, N 5, p. 633—637.
- Jürgens H., Göbel U., Bokelmann J. et al. Coagulation Studies on Umbilical Arterial and Venous Blood from Normal Newborn Babies. — *Europ. J. Pediat.*, 1979, 131, N 3, p. 199—204.
- Kaplan S. Fetal and neonatal circulation. — In: Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1979, p. 1271—1275.
- Karp W. B. Biochemical alterations in neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy: a review — *Pediatrics*, 1979, v. 64, N 3, p. 361—368.
- Keesler D. L., Smith A. L., Woodrum D. E. Chloramphenicol toxicity in a neonate treated with exchange transfusion. — *J. Pediat.*, 1980, v. 96, N 1, p. 140—141.
- Kerenyi Th., Gleicher N., Meller J. et al. Transplacental cardioversion of intrauterine supraventricular tachycardia with digitalis. — *Lancet*, 1980, N 8191, p. 393—395.
- Khanna N. N., Bada H. S., Somani S. M. Use of salivary concentrations in the prediction of serum caffeine and theophylline concentrations in premature infants. — *J. Pediat.*, 1980, v. 96, N 3, Part. 1, p. 484—499.
- Kibride H., Way C., Merenstein G. et al. Myocardial infarction in the neonate with normal heart and coronary arteries. — *Am. J. Dis. Childh.*, 1980, v. 134, N 8, p. 759—762.
- Kim M. H., Yoon J. J., Sher J. et al. Lack of predictive indices in kernicterus: a comparison of clinical and pathologic factors in infants with or without kernicterus. — *Pediatrics*, 1980, v. 66, N 6, p. 852—857.
- Kirsch I. K., Cohen H. I. Heinz body hemolytic anemia from the use of methylene blue in neonates. — *J. Pediat.*, 1980, v. 96, N 2, p. 276—278.
- Kliegman R. M., Fanaroff A. A. Neonatal necrotizing enterocolitis: A nine-year experience. II. Outcome assessment. — *Am. J. Dis. Childh.*, 1981, v. 135, N 7, p. 608—611.
- Klinger W. Biotransformation of drugs and other xenobiotics during postnatal development. — *Pharmacol. Ther.*, 1982, v. 16, p. 377—429.
- Koldovsky O. Digestion and absorption. — In: Perinatal Physiology/Ed. U. Stave. N. Y.; London: Plenum Medical Book Company, 1978, p. 317—356.
- (Korones Sh. B.) Коронес Ш. Б. Новорожденные высокого риска. — М.: Медицина. 1981. — 399 с.
- Kotlarek F., Hörnchen H., Zenner M. Zur Frühprognose von Hirnblutungen bei Frühgeborenen unter 1500 g. Eine klinische und computertomographische Untersuchung. — *Klin. Pädiat.*, 1980, Bd. 192, H. 3, S. 264—269.
- Krauss A. N., Auld P. A. M. Effect of theophylline on metabolic rate in premature infants. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, v. 27, N 2, p. 271—272.

Kuhnert B. R. mother, neon  
N 4, p. 486—  
Kulkarni P. B.  
v. 64, N 2,  
Lagerkrantz H.  
theophylline  
col., 1980,  
Lambert H. A.  
J. Antimicrob.  
Langanke D.,  
Neonatology  
Leitner M., Di  
asphyxia. —  
Levin D. L., M  
after admin  
v. 94, N 4,  
Levine R. Z.  
p. 380—385  
Lingman G., C  
mal tachycar  
p. 340—342  
Loewenich V.,  
droms der  
boldt-Univ.  
MacArthur B.  
velopment  
betamethaso  
Maggi J., An  
J. Pediat.  
Malia R. G.,  
in normal r  
180.  
Malpuech G.,  
veau-ne's c  
iodes. — A  
Marks K. H.  
disease. —  
Mauer S. M.  
chloramph  
1980, v. 96  
McCarthy J.  
arteriosus  
McCracken G.  
Part II. TI  
377.  
McDonald M.  
born. — P  
McMurtry J.  
suckled ra  
Meisel M.,  
zole. — I  
Meissner H.  
1979, v. 6  
Merritt T.  
metabolis  
Book Con  
Merritt T.,  
in very l  
p. 281—2



- Kuhnert B. R., Kuhnert P. M., Prochaska A. L. *et al.* Meperidine disposition in mother, neonate and nonpregnant females. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1980, v. 27, N 4, p. 486—491.
- Kulkarni P. B., Dorand R. D. Caffeine toxicity in a neonate. — *Pediatrics*, 1979, v. 64, N 2, p. 254—255.
- Lagerkrantz H., Rane A., Tunell R. Plasma concentration-effect relationship of theophylline in treatment of apnea in preterm infants. — *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, v. 18, N 1, p. 65—68.
- Lambert H. Antimicrobial drugs in the treatment and prevention of pertussis. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1979, v. 5, N 4, p. 329—331.
- Langanke D., Warm R. *Anästhesie und Intensivtherapie in der Geburtshilfe und Neonatologie.* — Leipzig: G. Thieme, 1980.
- Leitner M., Disessa Th., Gluck L. *et al.* Hemodynamic effects of dopamine in neonatal asphyxia. — *Circulation*, 1980, v. 62, N 4, pt. 2, p. 25.
- Levin D. L., Milles L. J., Parkey M. *et al.* Constriction of the fetal ductus arteriosus after administration of indomethacin to the pregnant mice. — *J. Pediat.*, 1979, v. 94, N 4, p. 647—650.
- Levine R. Z. Bilirubin: worked out years ago? — *Pediatrics*, 1979, v. 64, N 3, p. 380—385.
- Lingman G., Ohrlander S., Ohlin P. Intrauterine digoxin treatment of fetal paroxysmal tachycardia. Case report. — *Brit. J. Obstet. a Gynec.*, 1980, v. 87, N 4, p. 340—342.
- Loewenich V., Bell G., Halberstadt E. *et al.* Präinatale Prophylaxe des Membransyndroms der Frühgeborenen durch Gabe von Glucokortikoiden. — *Wiss. Z. Humboldt-Univ. Math.-naturwiss. Rund.*, 1980, Bd. 29, H. 5—6, S. 589—591.
- MacArthur B. A., Howie R. W., Dezoete J. A. *et al.* Cognitive and psychosocial development of 4 year-old children whose mother were treated antenatally with betamethasone. — *Pediatrics*, 1981, v. 68, N 5, p. 638—642.
- Maggi J., Angelats J., Scott J. Gangrene in a neonate following dopamine therapy. — *J. Pediat.*, 1982, v. 100, N 2, p. 323—325.
- Malia R. G., Preston F. E., Mitchell V. E. Evidence against vitamin K deficiency in normal neonate. — *Thromb. Haemost. (Stuttgart)*, 1980, Bd. 44, N 3, S. 159—180.
- Malpuech G., Gaillard G., Gaulme J. *et al.* Hypothyroidie transitoire chez huit nouveau-nés de petit poids de naissance. Role de l'application cutanée de produits iodés. — *Arch. franc. Pediat.*, 1978, v. 35, N 6, p. 620—630.
- Marks K. H., Berman N., Friedman Z. *et al.* Furosemide in hyaline membrane disease. — *Pediatrics*, 1978, v. 62, N 5, p. 785—788.
- Mauer S. M., Chavers B. M., Kjallitrand C. M. Treatment of an infant with severe chloramphenicol intoxication using charcoal column hemoperfusion. — *J. Pediat.*, 1980, v. 96, N 1, p. 131—139.
- McCarthy J. S., Zies L. G., Gelband H. Age-dependent closure of the patent ductus arteriosus by indomethacin. — *Pediatrics*, 1978, v. 62, N 5, p. 706—712.
- McCracken G. H., Einchenwald H. F. Antimicrobial therapy in infants and children. Part II. Therapy of infectious conditions. — *J. Pediat.*, 1978, v. 93, N 3, p. 357—377.
- McDonald M. M., Jacobson L. J., Hay W. W. *et al.* Heparin clearance in the newborn. — *Pediat. Res.*, 1981, v. 19, N 7, p. 1015—1018.
- McMurtry J. T., Wright C. L., Wexler B. C. Spontaneous hypertension in cross-suckled rats. — *Science*, 1981, v. 211, N 4487, p. 1173—1175.
- Meisel M., Amon I. Inhibition of some enzymes of human fetal liver by metranidazole. — *Int. J. Biol. Res. Pregn.*, 1980, v. 1, N 2, p. 65—68.
- Meissner H. C., Smith A. L. The current status of chloramphenicol. — *Pediatrics*, 1979, v. 64, N 3, p. 348—356.
- Merritt T. A., Obladen M., Gluck L. Lung matutiry and pulmonary phospholipid metabolism. — In: *Perinatal Physiology*/Ed. U. Stave. N.-Y.: Plenum Medical Book Company, 1978, p. 103—127.
- Merritt T., Harris J., Roghmann K. *et al.* Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infant: a controlled trial. — *J. Pediat.*, 1981, v. 99, p. 281—286.



- (Mihaly Gy.) Мухай Д. Реанимация новорожденных. — В кн.: Интенсивный родовой блок/Под ред. А. Лампэ. Будапешт, 1979, с. 283—352.
- Milsap R., Auld P. Neonatal hyperglycemia following maternal diazoxide administration. — JAMA, 1980, v. 243, N 2, p. 144—145.
- Monin P., Vert P., Morselli T. A pharmacodynamic and pharmacokinetic study of tolazoline in the neonate. — Develop. Pharmacol. a. Ther., 1982, v. 4, Suppl. I, p. 124—128.
- Moses H., Yu P. Antiarrhythmic drugs. — J. Clin. Pharmacol., 1980, v. 20, N 10, p. 598—618.
- Müller W. D., Haidvogi M., Stix H. et al. Schwere Organischädigung nach Rehlinjektion von Trispuffer in die Nabelarterie. — Pädiat. Prax., 1979, Bd. 22, H. 3, S. 365—372.
- Müller-Tyl E., Salzer H. Einfluss von Dexamethason und Ambroxol auf die Reifung der fetalen Lunge. — Atemwegs.-u. Lungenkranken, 1978, Bd. 4, Beih. I, S. 42—49.
- Myers Ph. I., Milcap R. L., Krauss A. N. et al. Low-dose theophylline therapy in idiopathic apnea of prematurity. — J. Pediat., 1980, v. 96, N 1, p. 99—103.
- Nagaoka S., Gowgez M. L. Interaction of bilirubin with lipids studies by fluorescence quenching method. — J. Biol. Chem., 1978, v. 253, p. 2005—2009.
- Nahata M., Powell D., Glazer J. et al. Effect of intravenous flow rate and injection site on in vitro delivery of chloramphenicol succinate and in vivo kinetics. — J. Pediat., 1981, v. 99, N 3, p. 463—466.
- Nalin D. R., Russeli R., Greenberg H. et al. Reduced vitamin A absorption after enteric infections. — In: Curr. Chemother. a. Infect., Dis. Proc. 11th. Congr. Chemother. a. 19th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents a. Chemother. Boston, 1979. Washington, 1980, v. 2, p. 947—948.
- Nation R. L. Drug kinetics in childbirth. — Clin. Pharmacokinetics, 1980, v. 5, N 4, p. 340—364.
- Navarro J., Ricour C., Duhamel J. F. Desquilbet. Apports en vitamine A, E, C, B<sub>12</sub> et folates pendant la renutrition parenterale exclusive en pediatrie. — Arch. franc. Pediat., 1979, v. 36, p. 121—133.
- Nebert D. W., Eisen H. J., Masahiko Negish et al. Genetic mechanisms controlling the induction of polysubstrate monooxygenase (P-450) activities. — Ann. Rev. Pharmacol. a. Toxicol., 1981, v. 21, p. 431—462.
- Neumann H. I. Klinisch-ätiologische und tierexperimentell-teratologische Untersuchungen zur Ätiologie von Misbildungen unter besonderer Berücksichtigung der Lippenkiefer-Gaumen-Segel-Spalten. — Stomatol. DDR, 1981, Bd. 31, H 2, S. 82—95.
- Niebyl J. R., Blake D. A., White R. D. et al. The inhibition of premature labor with indomethacin. — Am. J. Obstet. Gynec., 1980, v. 136, N 8, p. 1014—1019.
- Noboru Toda. Cardiotoxic and inotropic effects of ouabain on atria isolated from rabbits of different ages. — Brit. J. Pharmacol., 1981, v. 72, N 2, p. 263—270.
- Nochimson D. J., Petrie R. H. Glucocorticoid therapy for the induction of pulmonary maturity in severely hypertensive gravid women. — Am. J. Obstet. Gynec., 1979, v. 133, N 4, p. 449—451.
- Northway W. H. Observations on bronchopulmonary dysplasia. — J. Pediat., 1979, v. 95, N 5, pt. 2, p. 715—818.
- Obeyesekere H. J., Pankhurst S., Yu. V. Y. H. Pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants using indomethacin. — Arch. Dis. Childh., 1980, v. 55, N 4, p. 271—276.
- O'Dulac J., Aicardi, Rey E. et al. Blood levels of diazepam after single rectal administration in infants and children. — J. Pediat., 1978, v. 93, N 6, p. 1039—1041.
- Olley P., Coceani F. Prostaglandins and the ductus arteriosus. — Ann. Rev. Med., 1981, v. 32, p. 375—385.
- (Oski F. A.) Оски Ф. А. Предисловие. — В кн.: Ежегодник по педиатрии (1981)/Под ред. Ф. А. Оски, Д. А. Стокман. М.: Медицина, 1981, с. 59.
- Perinatal pharmacology-risk of intoxication of the newborn. — Ann. Nestle, 1981, N 48, p. 37—49.
- Petersen S., Christensen N., Jensen K. et al. Serum indomethacin concentrations after intravenous administration to preterm infants with patent ductus arteriosus. — Acta paediat. Scand., 1981, v. 70, N 3, p. 729—733.

Phillips C. A.  
V. C. Vau  
Pinsky W. W.  
infants. —  
Powell D. A.  
Drug Intel  
Prober Ch. G.  
concentrat  
1981, v. 9  
Pruyn S. C.  
cy: materi  
p. 485—48  
Rademacher  
in der Päd  
Kinderärzt  
Rane A., T  
J. Clin. P  
Reitbrock I.  
geborenen  
Richner B.,  
influenzae  
Robertson N.  
1979, v. 5  
Rooklin A. A.  
pulmonary  
Ross B. S.,  
the low-  
Rossi E. O.  
1979, N 4  
Rude R., Si  
p. 245—2  
Ryden G. E.  
labor. —  
141.  
Sack C. M.  
and youn  
Salomon J.  
veau-ne  
Salvat J.,  
detresse  
aux betar  
Sambussi M.  
connaiss  
N 3, p.  
Schaad U.  
of vanc  
Schmid R.  
N 6, p.  
Schönberge  
ture inf  
v. 135,  
Setzer E.,  
autopsie  
1980, v  
Sippell W.  
mineral  
Europ.  
Sircar P.  
jaundic  
311.



- Phillips C. F. Chlamydial infections. — In: Nelson Textbook of Pediatrics/Ed. V. C. Vaughan, R. I. McKay, R. E. Behrman. N. Y., 1979, p. 851—853.
- Pinsky W. W., Jacobsen J. R., Gillette P. C. *et al.* Dosage of digoxin in premature infants. — J. Pediat., 1979, v. 96, N 4, p. 639—642.
- Powell D. A., Nahata M. C. Chloramphenicol: new perspectives on an old drug. Drug Intel. a. Clin. Pharm., 1982, v. 16, N 4, p. 295—300.
- Prober Ch. G., Yeager A. S., Arvin A. M. The effect of chronologic age on the serum concentrations of amikacin in sick term and premature infants. — J. Pediat., 1981, v. 98, N 4, p. 636—640.
- Pruyn S. C., Phelan J. P., Buchanan G. C. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. — Am. J. Obstet. Gynec., 1979, v. 135, N 4, p. 485—489.
- Rademacher K.-H., Rische H., Schneeweiss B. *et al.* Die antibakterielle chemotherapie in der Pädiatrie. 2. Antibakterielle Chemotherapie angewählter Krankheitsbilde. — Kinderärztl. Praxis, 1979, Bd. 47, H. 9, S. 456—465.
- Rane A., Tomson G. Prenatal and neonatal drug metabolism in man. — Europ. J. Clin. Pharmacol., 1980, v. 18, N 1, p. 9—15.
- Reitbrock I., Roth B., Metze H. *et al.* Zur Dosierung von Methyldigoxin bei Frühgeborenen. — Mschr. Kinderheilk., 1979, Bd. 127, H. 6, S. 397—404.
- Richner B., Hof E., Prader A. Hearing impairment following therapy of haemophilus influenzae meningitis. — Helv. pediat. Acta, 1979, v. 34, N 5, p. 443—447.
- Roberton N. R. C. Management of hyaline membrane disease. — Arch. Dis. Child., 1979, v. 54, N 11, p. 838—844.
- Rooklin A. R., Moomjian A. E., Shutack J. G. *et al.* Theophylline therapy in bronchopulmonary dysplasia. — J. Pediat., 1979, v. 95, N 5, pt. 2, p. 882—885.
- Ross B. S., Pollak A., Oh W. The pharmacologic effects of furosemide therapy in the low-birth-weight infant. — J. Pediat., 1978, v. 92, N 1, p. 149—152.
- Rossi E. Observations on hypoglycemia in neonates. — Bull. inter. pediat. Ass., 1979, N 4, p. 13—23.
- Rude R., Singer F. Magnesium deficiency and excess. — Ann Rev. Med., 1981, v. 32, p. 245—259.
- Ryden G. Effect of salbutamol and terbutaline in the management of premature labor. — In: Year Book Obstet. a. Gynec., 1979. Chicago; London, 1979, p. 140—141.
- Sack C. M., Koup J. P., Smith A. L. Chloramphenicol pharmacokinetics in infants and young children. — Pediatrics, 1980, v. 66, N 4, p. 579—584.
- Salomon J. L., Moing G., Tournier G. Infections a chlamydia trachomatic du nouveau-ne et du nourrisson. — Pediatre, 1981, v. 17, N 74, p. 15—21.
- Salvat J., Omar B., Sele *et al.* Efficacite du traitement maternal preventif de la detresse respiratoire idiopathique des prematures par la betamethasone associee aux betamimetiques. — Rev. franc. gynec. et obstet., 1978, v. 73, N 5, p. 389—393.
- Sambussi M., Ryckelynck J., Muller G. *et al.* — Hypertension arterielle gravidique: connaissances actuelles et attitude therapeutique. — J. Med. Caen, 1981, v. 16, N 3, p. 119—124.
- Schaad U. B., McCracken G. H., Nelson I. D. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. — J. Pediat., 1980, v. 96, N 1, p. 119—126.
- Schmid R. Bilirubin metabolism: State of the rat. — Gastroenterology, 1978, v. 74, N 6, p. 1307—1312.
- Schönberger W., Grimm W., Emmrich P. *et al.* Reduction of mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones. — Europ. J. Pediat., 1981, v. 135, N 3, p. 245—253.
- Setzer E., Ermocilla R., Tonkin I. *et al.* Papillary muscle necrosis in a neonatal autopsy population: include and associated clinical manifestations. — J. Pediat., 1980, v. 96, N 2, p. 289—294.
- Sippell W. G., Bidingmaier F., Knorr D. Development of endogenous glucocorticoids, mineralocorticoids and progestins in the human fetal and perinatal period. — Europ. J. Clin. Pharmacol., 1980, v. 18, N 1, p. 95—104.
- Sircar P. K., Bhala I. P., Chandar V. Our experience in the management of neonatal jaundice. Review of 200 cases. — Indian J. Pediat., 1979, v. 46, N 380, p. 308—311.



- Smith R., Sidwell R., Robins R. Antiviral mechanisms of action. — *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1980, v. 20, p. 259—284.
- Snyder S. W., Wheeler A. S., James F. M. The use of nitroglycerin to control severe hypertension of pregnancy during cesarian section. — *Anesthesiology*, 1979, v. 51, N 6, p. 563—564.
- Solc J., Sauerova Z. Hladina tokoferolu v plazme pri fototerapii novorozenecke hyperbilirubinemie. — *Cs. Pediat.*, 1979, v. 34, N 5, p. 274—275.
- (Sorady I., Borsady A.) Соради И., Боршоди А. О содержании медикаментов в женском молоке. — *Венг. фармакотер.*, 1980, т. II, с. 3—8.
- Speidel B. D. Неблагоприятные воздействия обычных процедур на недоношенных детей. — В кн.: Ежегодник по педиатрии/Под ред. Оски Ф. и Стокмана. М.: Медицина, 1982, с. 28—29.
- Spellacy W. N., Cruz A. C., Buhi W. C. et al. Acute effects of ritodrine infusion on maternal metabolism: measurements of level of glucose, insulin, glucagon; triglycerides, cholesterol, placental lactogen and chorionic gonadotropin. — In: *Year Book Obstet. a Gynec.*, 1979. Chicago; London, 1980, p. 142—143.
- Springer Ch., Eyal F. Pharmacology of trimethoprim-sulfamethoxazole in newborn infants. — *J. Pediat.*, 1982, v. 100, N 4, p. 647—650.
- Stephenson L. W., Edmunds L. H., Raphaely R. et al. Effects of nitroprussidi and dopamini on pulmonary arterial vasculature in children after cardiac surgery. — *Circulation*, 1979, v. 60, N 2, pt. 2, p. 104—110.
- Stonestreet B., Rubin L., Pollak A. et al. Renal function of low birth weight infants with hyperglycemia and glycosuria preceded by glucose infusion. — *Pediatrics*, 1980, v. 66, N 4, p. 561—567.
- Strbak V., Huttova M., Földes O. et al. Exchange transfusion in newborns: rapid fall of plasma thyroid hormones and attenuated TSH response up to 48 hours. — *Endocrinol. exper.*, 1982, N 16(1), p. 33—42.
- Szeto H. Pharmacokinetics in the ovine maternal-fetal unit. — *Ann. Rev. Pharmacol., Toxicol.*, 1982, v. 22, p. 221—43.
- Tancrede C., Joly C., Gallet J. P. Dosages seriques et urinaires apre injection intramusculaire de gentamicini chez le nouveau-ne et le nourisson. — *Rev. Pediat.*, 1980, v. 16, N 7, p. 431—439.
- Thalji A. A., Carr I., Yeh T. F. et al. Pharmacokinetics of intravenously administered indomethacin in premature infants. — *J. Pediat.*, 1980, v. 97, N 6, p. 995—1000.
- Tsang R. C., Light I. J., Sutherland M. et al. Possible pathogenic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity. — *J. Pediat.*, 1979, v. 95, N 3, p. 423—429.
- Turkel S. B., Guttenberg M. E., Moynes D. R. et al. Lack of identifiable risk factors for kernicterus. — *Pediatrics*, 1980, v. 66, N 4, p. 502—506.
- Usberti M., Dechaux M., Guillot M. et al. Renal prostaglandin E2 in nephrogenic diabetes insipidus: effects of inhibition of prostaglandin synthesis by indometacin. — *J. Pediat.*, 1980, v. 97, N 3, p. 476—478.
- Vain N. E., Bedros A. A. Treatment of isoimmune thrombocytopenia of the newborn with transfusion of maternal platelets. — *Pediatrics*, 1979, v. 63, N 1, p. 107—109.
- Valaes T., Kipouros K., Petmezaki S. et al. Effectiveness and safety of prenatal phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. — *Pediat. Res.*, 1980, v. 14, N 8, p. 947—952.
- Van den Berghe G., Hers H. G. Dangers of intravenous fructose and sorbitol. — *Acta paediat. Belg.*, 1978, v. 31, N 3, p. 115—123.
- Van Kets H., Thiery M., Derom R. et al. Perinatal hazards of chronic antenatal tocolysis with indomethacin. — *Prostaglandins*, 1979, v. 18, N 4, p. 893—907.
- Want S., Jones R., Darrell J. Amikacin dosage in the preterm newborn. — *J. Antimicrob. Chemother.*, 1979, v. 5, N 5, p. 527—530.
- Wauer Roland R., Lachmann B. Medikamentöse pränatale Prophylaxe und postnatale Therapie des Syndroms der pulmonalen hyalinen Membranen der Frühgeborenen. — *Wiss. Z. Humboldt-Univ. Math.-naturwiss Rund.*, 1980, Bd. 29, H. 5—6, S. 581—588.
- Weston W. L., Sams W. M., Morris H. G. et al. Morning plasma cortisol levels in infants treated with topical fluorinated glucocorticosteroids. — *Pediatrics*, 1980, v. 65, N 1, p. 103—106.

Whitley R. J.  
herpes simp  
Whitsett J. A.  
J. Pediat.,  
Wiegand U.  
rats: phar  
protein bi  
Wilkinson  
tension an  
treatment  
Williams R.  
Ann. Rev.  
(Willoughb  
1981. — 6  
Wilson J. T.  
milk. Prin  
cokin., 19  
Wiriyathian  
persistent  
Wood M., W  
mother an  
526.  
Wright P. F.  
of an am  
J. Infect.  
Yaffe S. J.  
preterm b  
Yoshioka H.  
newborn.  
Zipursky A.  
blood co  
p. 547—  
Zwacka G.,  
renalen C  
Störungen



- Whitley R. J., Nahmias A. J., Soong S. J. *et al.* Vidarabine therapy of neonatal herpes simplex virus infection. — *Pediatrics*, 1980, v. 66, N 4, p. 495—501.
- Whitsett J. A. Specializations in plasma membranes of the human placenta. — *J. Pediat.*, 1980, v. 96, N 3, pt. 2, p. 600—604.
- Wiegand U. M., Soda D. M., Levy G. Effect of heparin on bilirubin clearance in rats: pharmacokinetic consequences of extensive hepatic extraction of plasma protein binding inhibitors. — *J. Pharmacol. Sci.*, 1980, v. 69, N 10, p. 1228—1230.
- Wilkinson A. R., Aynsley-Green A., Mitchell M. D. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. — *Arch. Dis. Childh.*, 1979, v. 54, N 12, p. 942—945.
- Williams R. Z., Benet L. Z. Drug pharmacokinetics in cardiac and hepatic disease. — *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1980, v. 20, p. 389—413.
- (Willoughby M. L. N.) Уиллоуби М. Детская гематология. — М.: Медицина, 1981. — 671 с.
- Wilson J. T., Don Brown R., Don R. Cherek *et al.* Drug excretion in human breast milk. Principles, pharmacokinetics and projected consequences. — *Clin. Pharmacokin.*, 1980, v. 5, N 1, p. 1—66.
- Wiriyathian S., Kaojarern S., Rosenfeld Ch. R. Dilantin toxicity in a preterm infant: persistent bradycardia and lethargy. — *J. Pediat.*, 1982, v. 100, N 1, p. 146—149.
- Wood M., Wood A. Changes in plasma drug binding and  $\alpha_1$ -acid glycoprotein in mother and newborn infant. — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981, v. 29, N 4, p. 522—526.
- Wright P. F., Kaiser A. B., Bowman C. M. *et al.* The pharmacokinetics and efficacy of an aminoglycosides administered into the cerebral ventricles in neonates. — *J. Infect. Dis.*, 1981, v. 143, N 2, p. 141—147.
- Yaffe S. J., Friedman W. F., Rogers D. *et al.* The disposition of indomethacin in preterm babies. — *J. Pediat.*, 1980, v. 97, N 6, p. 1001—1006.
- Yoshioka H., Takimoto M., Fujita K. *et al.* Pharmacokinetics of tobramycin in the newborn. — *Infection*, 1979, v. 7, N 4, p. 180—182.
- Zipursky A., Milner R. A., Blanchette V. S. *et al.* Effect of vitamin E therapy on blood coagulation tests in newborn infants. — *Pediatrics*, 1980, v. 66, N 4, p. 547—550.
- Zwacka G., Stoll W., Unverricht A. *et al.* Nuclearmedizinische Untersuchungen zur renalen Clearanceleistung bei unreifen Neugeborenen mit perinatalen hypoxischen Störungen. — *Kinderärztl. Praxis*, 1980, Bd. 48, H. 4, S. 183—192.



## УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ

- Агар-агар 153, 154  
 Аденозинтрифосфорная кислота 22, 67, 147, 174  
 Аденокортикотропный гормон 134  
 Адреналин 8, 26, 107, 108, 113  
 Адроксон 186, 187, 193  
 Азота закись 10  
 Алкалоиды спорыньи 29  
 Аллохол 154  
 Алтея настой 260  
 Алулент см. Орципреналин  
 Альбумин 5—10 % раствор 72, 123, 155, 156, 252, 256  
 Альдактон см. Спиронолактон  
 Амброксол 90, 91  
 Амидопирин 27, 48, 52, 265—266  
 Амизил 72, 73  
 Амикацин 206, 222—224, 254  
 Аминазин 7, 25, 28, 48, 74, 77  
 Аминалон 78  
 Аминогликозидные антибиотики 205, 206, 209, 211, 214, 219—225, 251  
 Аминофиллин см. Эуфиллин  
 Амiodарон 112  
 Амобарбитал 46  
 Амоксициллин 23, 218, 232  
 Ампициллин 50, 51, 204, 205, 211, 212, 216—218, 252—254, 257  
 Амфоглюкамин 242  
 Амфотерицин В 242  
 Аналептическая смесь Кудрина 10  
 Анальгин 74, 146, 188, 265—266  
 Анаприлин 19, 20, 30, 32, 41, 108, 112, 131, 200  
 Анилин 39, 41  
 Апилак 26  
 Антистафилококковый гамма-глобулин 253  
 Апрессин 19, 33, 127, 131  
 Аскорбиновая кислота 26, 59, 60, 64—67, 160, 164, 170, 172—174  
 Аспирин см. Ацетилсалициловая кислота  
 Атропин 15, 29, 40, 77, 108, 113, 222  
 Ацетазоламид см. Диакарб  
 Ацетилсалициловая кислота 28, 182, 193, 266  
 Бактрим 23, 29, 45, 233—234  
 Барбамил 13  
 Бензилпенициллин 23, 28, 30, 50, 174, 212, 214—215, 251  
 Бензогексоний 20, 267  
 Беротек см. Фенотерол  
 Бетаметазон 86—88, 91  
 Билитраст 24  
 Бисептол см. Бактрим  
 Бициллины 215  
 Борная кислота 38—39, 247  
 Бриллиантовый зеленый 246, 262  
 Бромгексин 90  
 Бромкриптин 26  
 Бромсульфалеин 46  
 Бутадион 28, 43, 48, 52  
 Бутамид 28, 29, 52  
 Ванкомицин 50, 205, 209, 232, 258  
 Верапамил 16, 20, 111, 164  
 Верошпирон см. Спиронолактон  
 Виадрил см. Предион  
 Видарабин 240  
 Викасол 34, 41, 146, 185, 193  
 Висмута нитрат основной 248—249, 257  
 Витамин А 36, 39, 157, 161—162, 164, 170  
 — В<sub>1</sub> 26, 80, 157, 164, 173, 174, 175  
 — В<sub>2</sub> 36, 155, 157, 260, 164, 174  
 — В<sub>5</sub> см. Кальция пантотенат  
 — В<sub>6</sub> 26, 80, 157, 164, 174, 177, 178  
 — В<sub>12</sub> 80, 82, 158, 160, 174, 178, 179  
 — В<sub>15</sub> 180  
 — В<sub>с</sub> см. Фолиевая кислота  
 — С см. Аскорбиновая кислота  
 — D 48, 136, 137, 157, 159, 162, 164, 165, 170  
 — E 36, 56, 155, 157, 160, 162, 164, 165—171  
 — K 157, 183, 184, 185, 186  
 — P см. Рутин  
 — PP 26, 176  
 Галантамин 75, 76  
 Галидор 7, 127  
 Галотан см. Фторотан  
 Гаммалон см. Аминалон  
 Ганглерон 15  
 Гексобарбитал 45  
 Гемодез 115, 121, 122, 155, 156, 252, 256



Гентамицин 29, 43, 50, 204, 205, 211, 212, 220—222, 250, 254  
 Гепарин 30, 92, 189—193, 244  
 Гидрокортизон 86, 87, 134, 195—197  
 Гидрокортизоновая мазь 39  
 Гидролазин см. Апрессин  
 Гипотиазид см. Дихлотиазид  
 Глицерин 57  
 Глюкозо - витаминно - энергетический комплекс 59, 60, 66—67  
 Глюкагон 108, 109, 134  
 Глюкокортикоиды 29, 39, 85, 87, 92, 107, 146, 187, 194—199  
 Глютаминная кислота 26, 80, 174  
 ГОМК см. Натрия оксибутират  
 Грамицидин 209  
 Гуанетидин см. Октадин  
 Гутимин 22, 66  
 Дараприм см. Хлоридин  
 Дезоксикортикостерона ацетат 195  
 Дексаметазон 86  
 Делагил см. Хингамин  
 Дерматол 248  
 Диазепам 7, 12, 27—29, 37, 43, 46—47, 53, 68, 74, 99, 101, 146, 188  
 Диазоксид 20, 134  
 Диакарб 119, 120, 121  
 Диамокс см. Диакарб  
 Дибазол 76, 262  
 Дигоксин 21, 28, 30, 36, 42, 43, 47, 50, 104—106  
 Диклоксациллин 204, 216  
 Дикумарин 28, 30, 183  
 Димедрол 24, 29, 45  
 Дипидолор 7  
 Дипиридамол 22, 189, 192, 193  
 Дипразин 7, 12, 29, 40, 266  
 Дитилин 19  
 Дифенин 40, 45, 48, 52, 72, 108, 112, 158, 188  
 Дихлотиазид 119, 120, 184, 188  
 Дицинон см. Этамзилат  
 Диэтилстильбэстрол 45  
 Допамин см. Дофамин  
 Дофамин 109, 110, 112, 126  
 Дроперидол 11, 70, 75, 77, 266  
 Желатин 121, 122  
 Железа препараты 165, 166  
 Зверобоя отвар 257  
 Зиксорин 153  
 Идоксуридин 240—241  
 Изадрин 108, 113  
 Изоксуприн 91  
 Изониазид 27, 28, 30, 40  
 Изоптин см. Верапамил  
 Изупрел см. Изадрин  
 Имизин 45  
 Имипрамин 28  
 Индерал см. Анаприлин

Индометацин 17—19, 35, 37, 48, 52, 124, 128, 129, 188  
 Инсулин 103, 111, 114, 135  
 Интерферон 237—239, 260  
 Интестопан 236, 257  
 Инулин 49  
 Ипровератрил см. Верапамил  
 Йод <sup>131</sup> 28—30  
 Йода раствор спиртовой 39, 248, 262  
 Йодамид 24  
 Йодотраст 24  
 Калины отвар 262  
 Калия йодид 24, 200, 260  
 — перманганат 247  
 — хлорид 66, 70, 104, 111, 122, 155  
 Кальция глюконат 60, 71, 113, 114, 136, 137, 139, 155, 222, 256  
 — карбонат 257  
 — пантотенат 164, 176, 186, 193, 194, 251  
 — хлорид 113  
 Камфора 48  
 Канамицина сульфат 28, 29, 43, 50, 203, 205, 211, 212, 222  
 Каптоприл 131  
 Карбамазепин 28, 45, 52  
 Карбахолин 15  
 Карбенициллин 23, 50, 184, 188, 205, 211, 218, 250  
 Карбимазол 200  
 Карболовая кислота 39  
 Кардиотраст 24  
 Кеталар см. Кетамин  
 Кетамин 10  
 Кефзол см. Цефазолин  
 Кислородотерапия 37, 38, 52—57, 91, 93, 96, 124, 146, 168, 260  
 Клоксациллин 216  
 Клофелин 19  
 Кодеин 8  
 Кокарбоксилаза 22, 59, 60, 64, 67, 157, 174  
 Колларгол 248  
 Компламин см. Ксантинола никотинат  
 Конакион см. Фитоменадион  
 Контрикал 252  
 Кора крушины 29  
 Кордарон см. Амiodарон  
 Кордиамин 151, 152  
 Кофеин 44, 48, 100, 102  
 Кровохлёбки отвар 257  
 Ксавин см. Ксантинола никотинат  
 Ксантинола никотинат 22, 127  
 Ксикаин 8, 9, 32, 41, 47, 112  
 Купренил см. Пеницилламин Д  
 Курантил см. Дипиридамол  
 Лазикс см. Фуросемид  
 Локакортен 39



Лактобактерин 233  
 Леводопа 26  
 Левомецетин 23, 27—30, 40, 44, 47, 146, 205, 209, 211, 212, 227—231, 253  
 Леворин 232, 241, 251  
 Либрий см. Хлордиазепоксид  
 Лидаза 81, 82  
 Лидокаин см. Ксикаин  
 Лизоцим 245—246  
 Линкомицин 28, 30, 205, 212, 226—227, 232, 250  
 Липоцеребрин 81  
 Листенон см. Дитилин  
 Листья сенны 29  
 Лития карбонат 28, 29  
 Люголя раствор 200  
 Магния сульфат 15, 29, 71, 103, 111, 121, 123, 138—139, 147, 154  
 — хлорид 122  
 Макролиды 205, 206, 209, 211, 214, 225—227, 260  
 Маммофизин 14  
 Маннит 72, 117—118, 123, 266  
 Мексаза 236, 257  
 Мексаформ 236  
 Мепротан 28, 30, 48  
 Метамизил 72, 73  
 Метацин 77  
 Метилдопа 50, 131  
 Метиленовый синий 41, 207, 246  
 Метимазол см. Карбимазол  
 Метилурацил 262  
 Метициллин 23, 40, 51, 215, 216, 250, 252  
 Метоклопрамид 17, 26, 77  
 Метоксифлуран 11  
 Метотрексат 28, 50  
 Метронидазол 24, 28—30, 244—245, 258  
 Мефитон см. Фитоменадион  
 Мидокалм 72, 73  
 Мономицин 29, 208, 224—225, 257  
 Морфин 8, 29, 40  
 Налидиксовая кислота 24, 28—30, 237  
 Налорфин 7, 75  
 Напроксен 125  
 Наркоген см. Трихлорэтилен  
 Натрия бензоат 47, 101  
 — гидрокарбонат 34, 37, 38, 57, 59—63, 93, 94, 115, 122, 136, 195  
 — нитропруссид 33, 110, 126, 127, 131  
 — оксибутират 10, 65, 66, 69, 70  
 — парааминосалицилат 48  
 — хлорид изотонический раствор 34, 59, 62, 74, 75, 113, 155  
 Неомицин 50, 208  
 Нивалин см. Галантамин

Никетамид см. Кордиамин  
 Никотиновая кислота см. Витамины РР  
 Нистатин 209, 232, 241, 251,  
 Нитроглицерин 19, 57, 127, 128  
 Нитроксилин 205, 236—237  
 Нитрофураны 205, 206, 210, 211, 214, 234—235  
 Ниголин 90  
 Новобиоцин 28, 48, 146  
 Новодрин см. Изадрин  
 Новокаин 8, 74  
 Новокаиномид 50  
 Новоциллин 215  
 Ноксирон 48  
 Ноотропил см. Пирацетам  
 Норадrenalин 26, 113  
 Но-шпа 127  
 Обзидан см. Анаприлин  
 Оксазил 75, 76  
 Оксациллин 51, 206, 211, 212, 215—216, 250, 252  
 Окситоцин 14  
 Оксихинолины 207, 210, 235—237  
 Октадин 19, 30, 45  
 Олеандомицин 30, 212, 226  
 Ольховых шишек отвар 257  
 Огий 8  
 Орципреналин 15, 30  
 Панкурония бромид 19  
 Пантогам 80  
 Папаверин 267  
 Парааминобензойная кислота 46, 47  
 Парааминогиппуровая кислота 49, 50  
 Парааминосалициловая кислота 40  
 Парацетамол 29, 40, 41, 73, 266  
 Партусистен 15, 17  
 Пахикарпин 15  
 Пеницилламид D 152—153  
 Пенициллины 203, 205, 206, 209, 211, 214—218  
 Пентазоцид 7, 8  
 Пентамидин 243—244, 260  
 Пентамин 15, 20, 267  
 Пентоксил 262  
 Пентран см. Метоксифлуран  
 Петидин 7  
 Пиопен см. Ампициллин  
 Пипольфен см. Дипразин  
 Пиразолон 28  
 Пирацетам 22, 78—79  
 Пиридитол 78, 79  
 Пиридоксин см. Витамин В<sub>6</sub>  
 Приметадин см. Хлоридин  
 Пиритиоксин см. Пиридитол  
 Пирогенал 88  
 Пирроксан 26  
 Питунитрин 14  
 Плазминоген 92  
 Подорожника отвар 257



Прегнандиол 48  
Парегорик см. Опий  
Предион 11  
Преднизолон 59, 60, 86, 123, 137, 162, 188, 196—198  
Преднизолоновая мазь 39  
Пробенецид 51  
Продигиозан 82  
Прозерин 15, 75, 76, 222  
Пролактин 26  
Промедол 7, 20, 74, 75  
Пропанидид 10  
Пропер-мил 82, 83  
Пропилтиоурацил 29, 30, 200  
Пропранолол см. Анаприлин  
Простагландины 14, 130  
Протаргол 248  
Протамина сульфат 189, 190  
Реглан см. Метоклопрамид  
Резерпин 24, 29, 30, 108, 200  
Резохин см. Хингамин  
Реополиглюкин 115, 121, 122, 155, 256  
Ретаболил 253  
Рибофлавина моноклеотид 65, 175  
Риванол см. Этакридина лактат  
Ритодрин 15, 91  
Рифампицин 28, 48  
Рутин 187, 193  
  
Салицилаты 24, 29, 40, 46, 142, 146, 184, 186  
Салбутамол 15, 30, 91  
Седуксен см. Диазепам  
Секобарбитал 45  
Сердечные гликозиды 103—108, 111, 115, 130, 137  
Серебра нитрат 248  
Сигетин 21  
Сизомицин 206, 224  
Синклит см. Зиксорин  
Скополамин 15  
Скутамил Ц 72, 73  
Сомбревин см. Пропанидид  
Сорбит см. Сорбитол  
Сорбитол 34, 72, 117—118, 122, 123, 252, 266  
Спиринолактон 119, 120  
Стрептомицин 23, 28, 50  
Строфантин 30, 104, 106  
Сукцинилхолин см. Дитилин  
Сульфадимезин 243  
Сульфадиметоксин 40  
Сульфаниламиды 23, 27—29, 36, 142, 146, 172, 188, 206, 214, 233—234  
Сульфанилтиомочевина 184  
Сульфацил-натрий 234  
Сурфактант искусственный 91  
Тапнальбин 257  
Теобромин 29

Теofilлин 21, 29, 37, 43—45, 52, 56, 96—99, 101  
Тербуталин 15, 91  
Тетрациклин 23, 28, 30, 48, 50, 205, 207, 211  
Тиамин см. Витамин В<sub>1</sub>  
Тиопентал 9, 28, 40  
Тиосульфат 49  
Тиоурацил 28, 29, 201  
Тироксин 85, 89, 162, 201  
Тобрамицин 50, 206, 224  
Толазолин 124—126  
Толуидиновый синий 189, 190  
Трасилол 191, 252  
Триацетилолеандомицин 48  
Трилен см. Трихлорэтилен  
Тримекаин 8, 9  
Триметоприм 210, 233—234  
Трисамин 63—64  
Трихлорэтилен 11  
Тромбин 186  
Тубарин см. Тубокурарина хлорид  
Тубокурарина хлорид 19  
Уголь активированный 153, 154  
Унитиол 107  
Урегит см. Этакриновая кислота  
Фенацетин 40  
Фенамин 45  
Фенилин 30, 183  
Фенобарбитал 8, 12, 13, 28, 29, 36, 37, 40, 43, 45—48, 51, 70—74, 99, 101, 106, 147—151, 158, 164, 183  
Феноксиметилпенициллин 215  
Фенолфталеин 29  
Фенотерол 15, 16, 30  
Фенотиазины 45  
Феноловый красный 49  
Фентанил 75  
Фентоламин 124  
Фитоменадион 186  
Флумецинол см. Зиксорин  
Флуоцинолон 39  
Флуфенаминовая кислота 28  
Фолиевая кислота 28, 157, 160, 178, 179  
Фонурит см. Диакарб  
Фталазол 205  
Фторотан 11  
Фузидин 205, 209, 212  
Фурадонин 24, 30, 40, 205, 235  
Фуросемид 21, 26, 43, 45, 50, 72, 107, 108, 115—117, 122, 123, 130, 137, 140, 163, 164, 174, 184, 188, 260, 266  
Хингамин 242, 244  
Хинидин 46  
Хинина сульфат 29, 112  
Хлоралгидрат 28  
Хлордiazепоксид 7, 48, 72, 73  
Хлоридин 242—243



Хлорофиллипт 245, 252  
Хлорохин см. Хингамин  
Хлорпропамид 29, 30  
Хлорталидон 30  
Холестирамин 153, 154, 166, 257

Цепорин см. Цефалоридин  
Церебролизин 81  
Церукал см. Метоклопрамид  
Цефазолин 23, 50, 212, 204, 219  
Цефалексин 23, 30  
Цефалоридин 23, 30, 212, 219, 253  
Цефалоспорины 205, 206, 209, 211,  
218—219, 251  
Цефалотин 50  
Цианокобаламин см. Витамин В<sub>12</sub>  
Циклосерин 28  
Циметидин 29, 126, 199  
Цитохром С 66—67  
Цитраль 121

Чабреца отвар 262  
Черемухи отвар 257  
Чистотела отвар 262

Элениум см. Хлордиазепоксид  
Элеутерококка экстракт 262  
Энтеросептол 235—236  
Энцефабол см. Пиридитол  
Эпоксикарбамазепин 28  
Эпонтол см. Пропанидид  
Эпсилон-аминокапроновая кислота  
186, 187, 193, 194  
Эргокриптин 26  
Эритромицин 23, 28, 30, 48, 100, 205,  
212, 225—226  
Этакридина лактат 246  
Этакриновая кислота 21, 137, 140,  
221  
Этамзилат 187, 193  
Этанол 17, 18, 28—30  
Этилендиаминтетрауксусной кислоты  
динатриевая соль 108, 137  
Этимизол 88—89  
Эубиотики 233  
Эуфиллин 21, 35, 37, 43, 56, 57, 97—  
98, 107, 127, 225, 260, 267  
Эфедрин 26, 57, 134  
Эфир 28



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
Глава 1. Влияние на плод и новорожденного средств, применяемых во время родов . . . . .	6
Глава 2. Значение выведения лекарств с молоком матери для новорожденного ребенка . . . . .	25
Глава 3. Фармакокинетика лекарственных средств у новорожденных . . . . .	31
Пути введения лекарственных средств и их всасывание у новорожденных . . . . .	31
Распределение лекарственных средств в организме новорожденного ребенка . . . . .	40
Элиминация лекарственных средств . . . . .	43
Глава 4. Лекарственные вещества, применяемые для борьбы с гипоксией и ацидозом . . . . .	52
Глава 5. Лекарственное лечение поражений центральной нервной системы . . . . .	67
Глава 6. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях дыхания у новорожденных . . . . .	83
Глава 7. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях функций сердечно-сосудистой системы . . . . .	102
Глава 8. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях метаболической адаптации к условиям внеутробной жизни . . . . .	132
Глава 9. Лекарственные средства, применяемые при лечении гипербилирубинемий . . . . .	140
Синтез, кинетика и элиминация билирубина . . . . .	141
Консервативное лечение гипербилирубинемий . . . . .	147
Глава 10. Профилактика и устранение гиповитаминозов. Применение витаминопрепаратов . . . . .	156
Глава 11. Лекарственные средства, применяемые при лечении геморрагического синдрома . . . . .	180
Глава 12. Гормональная терапия в неонатальный период . . . . .	194
Глава 13. Противомикробная терапия у новорожденных . . . . .	201
Глава 14. Лекарственные средства, применяемые для ликвидации лихорадки . . . . .	262
Список литературы . . . . .	268
Указатель препаратов . . . . .	282



**ИРИНА ВАЛЕРЬЕВНА МАРКОВА,  
НИКОЛАЙ ПАВЛОВИЧ ШАБАЛОВ**

**Клиническая  
фармакология  
новорожденных**

*Зав. редакцией Р. С. Горяинова. Редактор В. А. Гусель. Художественный редактор А. И. Приймак. Переплет художника Н. Г. Всеветского. Технический редактор Т. И. Бугрова. Корректор Р. И. Гольдина*

**ИБ № 2747**

Сдано в набор 03.11.83. Подписано в печать 28.06.84. М-25952. Формат бумаги 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага книжно-журнальная. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 18,0. Усл. кр.-отт. 18,0. Уч.-изд. л. 20,27. Тираж 15 000 экз. Заказ № 1360. Цена 1 р. 70 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинградское отделение. 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Отпечатано с матриц ордена Октябрьской Революции, ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского производственно-технического объединения «Печатный Двор» имени А. М. Горького Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 197136, Ленинград, П-136, Чкаловский пр., 15, в Ленинградской типографии № 4 ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 191126. Ленинград, Социалистическая ул., 14.



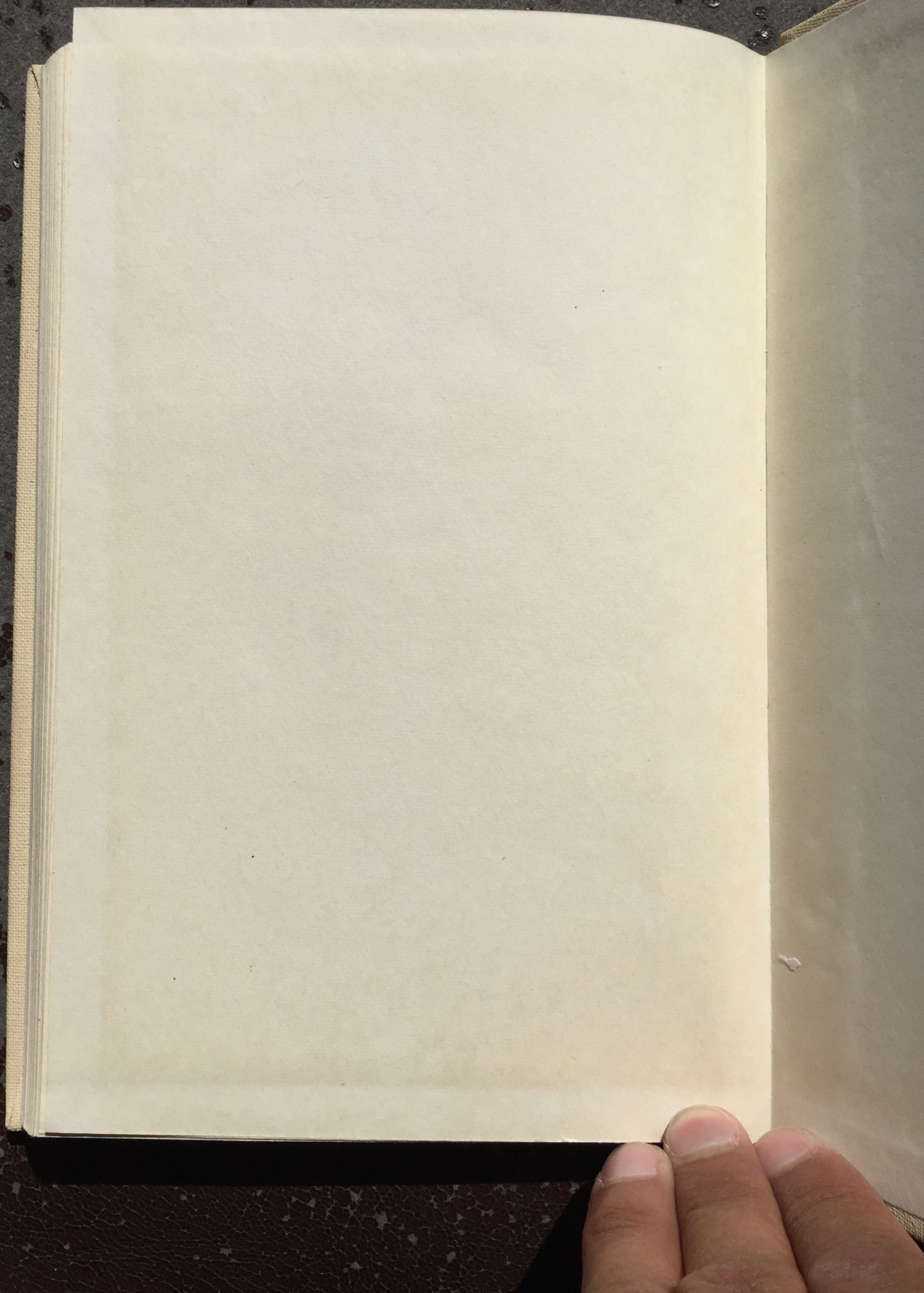
В. А. Гусель. Худо-  
переплет художника  
ор Т. Н. Бугрова.

ть 28.06.84. М-25952.  
рнальная. Гарнитура  
0. Усл. кр.-отт. 18,0.  
360. Цена 1 р. 70 к.

ни издательство «Ме-  
нинград, ул. Некра-

олюции, ордена Тру-  
производственно-техни-  
ни А. М. Горького  
итете СССР по де-  
овли. 197136, Ленин-  
кой типографии № 4  
адского объединения  
Союзполиграфпрома  
м издательств, поли-  
град, Социалистиче-











1р70к.

МЕДИЦИНА 1984



КЪ ИМЕНАМЪ КОМУ СЕ ПОСЛА  
ХЪ СЪВЪЩАЮЩЕ СЪВЪЩАЮЩЕ